N° 69

SUR

L'EUQUININE

ET

QUELQUES-UNS DE SES SELS

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à l'École supérieure de Pharmacie de Montpellier

le juillet 1910

PAR

LÉON COURTIN

PHARMACIEN DE 1re CLASSE

EX-INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

LAURÉAT DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE TOULOUSE

(Concours général 1re année, 1er Prix, Médaille d'argent 1902)

Pour obtenir le titre de Docteur de l'Université de Montpellier

(MENTION PHARMACIE)

JURY

MM. JADIN, professeur, *Président.*

ASTRE, professeur.

ASTRUC, agrégé.

RODEZ

PIERRE FORVEILLE, IMPRIMEUR

—

1910

N° 69

SUR

L'EUQUININE

ET

QUELQUES-UNS DE SES SELS

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à l'École supérieure de Pharmacie de Montpellier

le juillet 1910

PAR

LÉON COURTIN

PHARMACIEN DE 1re CLASSE

EX-INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

LAURÉAT DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE TOULOUSE

(Concours général 1re année, 1er Prix, Médaille d'argent 1902)

Pour obtenir le titre de Docteur de l'Université de Montpellier

(MENTION PHARMACIE)

ACAD. MONTPELLIER BIBL.

JURY { MM. JADIN, professeur, *Président.*
ASTRE, professeur.
ASTRUC, agrégé.

RODEZ

PIERRE FORVEILLE, IMPRIMEUR

1910

Ecole Supérieure de Pharmacie de Montpellier

PROFESSEURS

MM. G. MASSOL (I. P. ✠), directeur. — *Physique.*

L. COURCHET (I. P. ✠)..... — *Histoire naturelle des médicaments.* / *Botanique.*

C. ASTRE (I. P. ✠)..... — *Chimie générale.*

L. PLANCHON (I. P. ✠)..... — *Matière médicale.*

F. JADIN (I. P. ✠)..... .... — *Pharmacie.*

H. IMBERT (I. P. ✠) ..... — *Chimie analytique et toxicologie.*

H. FONZES-DIACON (I. P. ✠).. — *Chimie minérale.*

COURS COMPLÉMENTAIRES ET AUXILIAIRES

MM. GAUCHER (I. P. ✠), ch. de c.... — *Botanique cryptogamique.* / *Zoologie.*

ASTRUC (A. ✠), chargé de cours — *Pharmacie galénique.* / *Minéralogie et Hydrologie.*

TARBOURIECH (A. ✠), ch. de c. — *Chimie biologique.*

AGRÉGÉS

MM. GAUCHER (I. P. ✠).
ASTRUC (A. ✠).
TARBOURIECH (A. ✠).

Secrétaire : IZARD (I. P. ✠).

Nota. — L'Ecole de Pharmacie n'accepte la responsabilité d'aucune des opinions émises par les candidats dans les Thèses ou Synthèses qui lui sont présentées.

A LA MÉMOIRE DE MA SŒUR BIEN-AIMEE

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Hommage de mon affection

L. COURTIN.

A mon Président de Thèse

Monsieur le Professeur JADIN

A Monsieur le Professeur ASTRE

A Monsieur le Professeur agrégé ASTRUC

Hommage respectueux

L. COURTIN.

AVANT-PROPOS

Avant d'aborder le sujet de cette thèse, j'ai un devoir agréable à remplir envers l'Ecole Supérieure de Pharmacie de Montpellier, celui d'affirmer ici ma profonde gratitude pour l'accueil si bienveillant que j'y ai reçu.

Que M. le Professeur Jadin me permette d'abord de le remercier d'avoir bien voulu accepter la présidence de cette thèse. Je ne saurai être insensible à l'honneur qu'il me fait ; qu'il me soit permis de l'assurer de ma profonde reconnaissance.

Je dois aussi beaucoup de remerciements à M. le Professeur Astre, pour la sympathie qu'il m'a témoignée, les conseils judicieux qu'il m'a donnés et qui m'ont permis de compléter utilement certaines parties de mon travail.

Je ne saurai oublier que c'est sous la direction de Monsieur le Professeur agrégé Astruc, que j'ai poursuivi les recherches de cette thèse. Admis dans son laboratoire, stimulé par ses encouragements, éclairé de ses conseils, c'est grâce à lui que j'ai pu mener à bonne fin ce travail.

Je suis heureux de pouvoir lui en exprimer ici toute ma gratitude, et l'assurer de mon immuable reconnaissance.

INTRODUCTION

La quinine possédant dans sa molécule une fonction alcoolique, peut donner des éthers. Ceux-ci s'obtiennent par l'action d'un chlorure ou d'un anhydride d'acide sur cette base : C'est ainsi que l'éther chloroxycarbonique, réagissant sur la quinine, donne *l'éthylcarbonate de quinine*, composé breveté par la fabrique Zimmer sous le nom d'*euquinine*. La réaction est exprimée par la formule suivante :

$$C^{20}H^{24}Az^2O^2 + CO\left<\begin{matrix}O\\Cl\end{matrix}\right. - C^2H^5 = HCl + CO\left<\begin{matrix}O - C^2H^5\\O - C^{20}H^{23}Az^2O\end{matrix}\right.$$

L'euquinine a été décrite pour la première fois en 1896 par le professeur Carl Von Noorden (1) et introduite par lui en thérapeutique aux lieu et place des sels de quinine, dont elle possède les propriétés curatives à un degré presque égal, sans en avoir les inconvénients : amertume désagréable, production de nausées, de troubles gastriques ou cardiaques.

Ce corps se présente sous forme d'aiguilles blanches, serrées en masses cotonneuses, fusibles à 95° centigrades, difficilement solubles dans l'eau, solubles dans l'alcool, l'éther, le chloroforme. Sa solution réagit comme les bases, bien qu'assez faiblement, sur le papier du tournesol, et donne avec les acides, des sels stables et cristallisables.

Douée comme la quinine d'une fluorescence bleue très marquée en solution aqueuse et en présence de certains acides,

---

(1) Von Noorden : *Centralblatt für innere Medizin* (1896. N° 48). *Chemisches Centralblatt* (1897, I., p. 1140).

elle donne avec les réactifs usuels des alcaloïdes, des précipités divers. Comme la quinine aussi, elle donne, très caractéristique, la réaction de la *thalléiochine*, mais se distingue chimiquement de cette base par l'absence de réaction de l'*hérapathite*, et une plus grande résistance à l'action de la lumière.

Si l'on compare la teneur en alcaloïde des principaux dérivés de la quinine, on remarque que l'euquinine est un de ceux qui en renferment le plus, ainsi qu'on peut s'en rendre compte par le tableau suivant dressé par Lacroix : (1)

Formiate basique	87,6	quinine %
Euquinine	81,8	—— —
Chlorhydrate neutre	81,6	—— —
Sulfate basique	74,3	—— —
Bromhydrate neutre	60 »	—— —
Sulfate neutre	59,2	—— —

Théoriquement, l'euquinine serait donc équivalente au chlorhydrate neutre de quinine, et très supérieure au sulfate basique qui est le sel de quinine le plus employé. Aussi, depuis son apparition, en 1896, une foule de mémoires médicaux touchant la valeur thérapeutique de l'euquinine ont paru dans les divers pays, mais rares ont été les travaux chimiques publiés sur ce composé ou les dérivés qu'il est susceptible de fournir.

Stankay, pharmacien à Shemnitz, prétend que l'euquinine est un composé très instable, que l'action de l'eau froide suffirait déjà à décomposer. Il base sa déclaration sur ce fait, qu'en mêlant une solution aqueuse d'euquinine avec de l'alcali et de l'iode, on perçoit une odeur d'iodoforme dont l'origine

---

(1) Lacroix : *Bulletin de la Société de Thérapeutique* (1905, p. 318).

ne saurait être attribuée qu'à la décomposition de l'euquinine. Ce n'était là qu'une observation superficielle, ainsi que l'a démontré Von Konek (1). D'après cet auteur, non seulement l'euquinine n'est pas décomposée par l'eau froide, mais peut, sous l'action de l'eau bouillante, recristalliser sans altération. Il attribue la faible odeur d'iodoforme signalée par Stankay, à la petite quantité d'alcool que peut retenir la potasse employée. En effet, si l'on traite une décoction d'euquinine, non plus par de la potasse hydratée, mais par du carbonate de soude, l'addition d'iode dans un pareil mélange ne développe aucune odeur d'iodoforme. A noter en passant qu'il suffisait d'opérer avec de la potasse à la chaux, pour éviter la cause d'erreur que signale Von Konek.

Quoi qu'il en soit, je n'ai jamais trouvé d'alcool dans les décoctions d'euquinine dans l'eau distillée. Si d'ailleurs, l'euquinine était un produit aussi instable, à plus forte raison serait-elle saponifiée par l'action combinée de la chaleur et des acides. Or, pratiquement, j'ai pu obtenir par voie directe et en milieu exclusivement aqueux, certains sels de l'éthylcarbonate et non de la quinine; et cela, en faisant réagir l'acide dilué sur la base, et concentrant à chaud, mais avec précaution toutefois, les liqueurs-mère. J'insisterai davantage sur cette importante question à propos de l'étude du chlorhydrate d'euquinine.

Ces faits attestent la stabilité de l'euquinine ; d'ailleurs, les dérivés éthérés de la quinine sont, en général, d'une remarquable résistance.

Quant aux sels que peut donner l'euquinine, peu ont été

---

(1) Von Konek : *Société hongroise des Sc. Nat. Sect. de Chimie* (26 Avril 1898).
Chemiker Zeitung (1898, N° 36).

préparés. Les fabriques Zimmer (1) en ont signalé deux : le tannate :

$$(CO < \begin{matrix} O - C^2H^5 \\ O - C^{20}H^{23}Az^2O \end{matrix})_2 (C^{14}H^{10}O^2)^2$$

et le salicylate :

$$CO < \begin{matrix} O - C^2H^5 \\ O - C^{20}H^{23}Az^2O \end{matrix}, C^6H^4 < \begin{matrix} OH \\ COOH \end{matrix}$$

mais n'ont publié sur ces deux sels que leur formule :

En 1904, Césaris (2) prépare le salicylate d'euquinine directement, par l'action de l'acide salicylique sur l'euquinine, mais ne fait que signaler le composé sans en poursuivre l'étude.

L'année suivante, Conradi (3), pharmacien militaire italien, reprend l'étude du composé de Cesaris ; il l'obtient en mélangeant en proportions équimoléculaires, des solutions alcooliques d'euquinine et d'acide salicylique, et en faisant recristalliser le précipité formé dans l'alcool bouillant. Le composé ainsi obtenu correspond à celui de Césaris. Traité par les alcalis, il donne de l'euquinine (74, 15 %), et un salicylate alcalin :

$$C^6H^4 < \begin{matrix} OH \\ COOH \end{matrix}, CO < \begin{matrix} O - C^2H^5 \\ O - C^{20}H^{23}Az^2O \end{matrix} + KOH = H^2O +$$

$$C^6H^4 < \begin{matrix} OH \\ COOK \end{matrix} + CO < \begin{matrix} O - C^2H^5 \\ OC^{20}H^{23}Az^2O \end{matrix}$$

---

(1) *Vereinigte Chinenfabriken Zimmer & C°*, Euchinine (1900).

(2) Cesaris : *Bolletino chimico Farmaceutico* (Janvier 1904).

(3) R. Conradi : *Bolletino chimico Farmaceutico* (Juillet 1905, p. 484).

D'autre part, la quantité d'azote trouvée p. % a été dans trois expériences successives : 5,20 — 5,27 — 5,17, la proportion théorique étant 5,24 p. %.

En 1907, M. Astruc (1) signale, en collaboration avec M. J. Cambe, à propos de l'examen d'une formule magistrale, la formation d'*iodhydrate d'euquinine* cristallisé, par l'action de l'iodure de sodium dissous dans l'eau sur l'euquinine, en solution dans le même véhicule à la faveur d'acide lactique. Il a étudié le sel ainsi obtenu, et préparé par un procédé identique le *chlorhydrate* et le *bromhydrate* (2).

En 1909, Tagliavini (3) décrit un *sulfo-gaiacolate*, obtenu par lui par double décomposition entre le sulfate d'euquinine et le sulfo-gaiacolate de baryum ; il signale, à ce propos, un mode de préparation du *sulfate* (4), par action directe de l'acide sulfurique normal sur l'euquinine en suspension dans l'eau.

Il était donc intéressant de poursuivre l'étude de l'*euquinine*, tant au point de vue de sa fonction basique et des sels qu'elle peut donner, qu'au point de vue de sa pharmacologie et des incompatibilités auxquelles peut donner lieu son association possible avec d'autres composés.

Enfin, pour compléter ce travail, j'ai essayé d'établir un rapprochement entre l'euquinine et la quinine, et de noter, en même temps que les nombreux points de contact des deux bases et de leurs sels, les différences essentielles qui les séparent.

---

(1) A. Astruc et J. Cambe : *Bulletin de la Pharmacie du Sud-Est* (Janvier 1907).
Répertoire général de Pharmacie (1907 n° 2).

(2) A. Astruc : *Bulletin de la Société Chimique* (T. I, p. 192).

(3-4) Tagliavini : *Bolletino chimico Farmaceutico* (1909, n° 1).

C'est là un ensemble de recherches que m'a donné à exécuter M. le Professeur agrégé Astruc, et que j'exposerai d'après l'ordre suivant :

I. — *Obtention et étude de quelques sels d'euquinine.*

II. — *Pharmacologie de l'euquinine.*

III. — *Etude comparée de l'euquinine et de la quinine, en particulier au point de vue de la fonction basique.*

SUR L'EUQUININE

ET QUELQUES-UNS DE SES SELS

PREMIÈRE PARTIE

QUELQUES SELS D'EUQUININE

I. — Chlorhydrate d'euquinine

$$CO < \begin{matrix} O - C^2 H^5 \\ OC^{20}H^{23}Az^2O \end{matrix}, HCl \quad PM = 432.5$$

Préparations. — I. — J'ai obtenu ce sel *directement*, en faisant agir en proportions équimoléculaires, de l'acide chlorhydrique dilué à 1/10 sur l'euquinine en suspension dans l'eau. En concentrant la liqueur-mère avec précautions, puis abandonnant au repos, une partie du sel se dépose en cristaux prismatiques

N. B. — A propos de cette préparation d'un sel d'euquinine par voie directe et en milieu exclusivement aqueux, une importante question se pose, à savoir si l'action des acides sur l'euquinine n'aboutit pas, au cours de la concentration des liqueurs-mère, à la saponification de l'éthyl-carbonate, et à la formation d'un sel de quinine :

$$CO < \begin{matrix} O - C^2H^5 \\ O - C^{20}H^{23}Az^2O \end{matrix} + H^2O + RH = CO^2 + C^2H^5OH + RH, (C^{20}H^{24}Az^2O^2)$$

Il était d'un très grand intérêt d'étudier de près cette question. J'ai donc examiné comparativement les deux sels obtenus : l'un par voie directe, l'autre par le procédé de double décomposition que je signale ci-après. Sur chacun d'eux, j'ai opéré :

1° *le dosage de l'acide chlorhydrique ;*
2° *la détermination du point de fusion.*

Je donne plus loin les résultats de cette étude comparée, d'où il ressort que les deux sels sont bien identiques, et répondent bien à la formule :

$$CO < \begin{matrix} O - C^2H^5 \\ O - C^{20}H^{23}Az^2O \end{matrix}, HCl$$

d'un chlorhydrate anhydre.

Ainsi, par l'action des acides dilués sur l'euquinine, on peut fort bien aboutir à la formation des sels de l'éthyl-carbonate de quinine, à condition toutefois que la concentration des liqueurs soit menée avec précautions. Toutefois, rien n'autorise à penser que des sels de quinine ne puissent se produire, à partir d'une certaine concentration et d'une certaine température, dans les opérations ci-dessus.

II. — On peut obtenir ce même sel plus aisément, par l'action décomposante d'un chlorure alcalin sur l'euquinine en solution lactique.

Il suffit de dissoudre l'euquinine dans de l'eau distillée à l'aide d'acide lactique, puis d'ajouter avec précautions la solution aqueuse du chlorure alcalin. Le mélange laissé au repos, abandonne le chlorhydrate d'euquinine, sous forme de petits cristaux prismatiques groupés en étoiles.

N. B. — Si l'on opère sans précautions le mélange des deux solutions, on obtient un précipité blanc, tantôt pulvérulent, tantôt gélatineux, suivant la concentration des liqueurs, et constitué uniquement par de l'euquinine.

Cette remarque m'a amené à étudier la nature des précipités pouvant être formés par le mélange des sels alcalins aux solutions acides d'euquinine. Ces précipités peuvent être de différente nature, ainsi que j'ai l'occasion de l'exposer plus loin, à propos de l'étude de l'iodhydrate d'euquinine.

Dans tous les cas, on peut éviter ces précipitations, qui constituent un écueil dans la préparation de beaucoup de sels d'euquinine, en additionnant d'alcool à 90° la solution d'euquinine ou celle du sel alcalin.

Propriétés. — Ce sel se présente en cristaux prismatiques anhydres, d'aspect et de volume variables, suivant le mode d'obtention et le degré de concentration des liqueurs. En le faisant recristalliser dans l'alcool bouillant, j'ai obtenu de gros cristaux blancs opaques groupés en rosaces.

Soluble dans 47 parties d'eau à 15°, et dans 20 parties d'alcool absolu, il ne donne en solution aqueuse aucune fluorescence. Ce dernier caractère est à noter ; il rapproche les sels halogénés de l'euquinine de ceux correspondants de la quinine.

En solution aqueuse, ce sel donne avec l'azotate d'argent un précipité blanc, insoluble dans l'acide azotique. Si l'on opère la précipitation en liqueur nitrique, et qu'on recueille le précipité formé sur un filtre, ce précipité se dissout dans l'ammoniaque, étant exclusivement formé de chlorure d'argent. Cette propriété permet le dosage pondéral direct de l'acide du sel, sans destruction préalable de la matière organique.

L'acide sulfurique pur, versé goutte à goutte sur les cristaux de ce sel, exerce une action décomposante, se tra-

duisant par la coloration jaune des cristaux, puis leur dissolution, avec formation d'une liqueur jaunâtre brunissant à chaud. Ce caractère est général pour tous les sels d'euquinine.

Les réactifs habituels des alcaloïdes donnent des précipités divers : précipité marron avec le réactif iodo-ioduré ; orange avec celui de Draggendorff ; grisâtre, disparaissant à chaud, soluble dans l'acide acétique avec le tannin ; jaune insoluble dans l'acide azotique avec l'acide picrique.

Enfin, on peut compléter l'identification de ce sel, en joignant aux réactions précédentes celle de la *thalléiochine*, commune aux dérivés de la quinine et de l'euquinine ; puis essayer la réaction de l'hérapathite qui donne un résultat négatif avec les dérivés de l'euquinine.

Dosage de l'acide chlorhydrique. — (Par la méthode pondérale à l'état AgCl).

A. — *Sel obtenu par voie directe :*

1er Dosage :

Prise d'essai : 0,502.

Poids du précipité AgCl : 0,165,

ce qui donne 8,36 de HCl %.

2e Dosage :

Prise d'essai : 0,256.

Poids du précipité AgCl : 0,085,

ce qui donne 8,43 de HCl %.

B. — *Sel obtenu par double décomposition :*

1er Dosage :

Prise d'essai : 0,124.

Poids du précipité AgCl : 0,041,

ce qui donne 8,40 de HCl %.

2e Dosage :

Prise d'essai : 0,173.

Poids du précipité AgCl : 0,057,
ce qui donne 8,38 de HCl %.

La proportion théorique pour un sel anhydre étant 8,44 %.

Point de fusion. — En me plaçant dans les mêmes conditions, j'ai déterminé le point de fusion pour les deux sels obtenus différemment. Tous deux fondent à la même température, soit 208° et charbonnent vers 195°.

Ces expériences confirment les précédentes touchant l'identification de ces sels.

Réactions acidimétriques. — Le chlorhydrate d'euquinine, sensiblement neutre à l'hélianthine, faiblement acide au tournesol, est nettement acide à la phtaléine. En présence de ce dernier réactif, 1 molécule de potasse neutralise exactement 1 molécule de sel. La réaction est quantitative et permet le dosage direct de l'acide par un simple titrage acidimétrique.

$$CO < \begin{matrix} O - C^2H^5 \\ O - C^{20}H^{23}Az^2O \end{matrix}, HCl + KOH = KCl + H^2O +$$

$$CO < \begin{matrix} O - C^2H^5 \\ O - C^{20}H^{23}Az^2O \end{matrix}$$

Première expérience. — J'ai opéré le titrage avec une liqueur alcaline N/50.

Prise d'essai : 0,038.

Quantité de liqueur KOH N/50 employée : 4 ccs. 4, correspondant à 0,0381 de produit.

Deuxième expérience. — Prise d'essai : 0,031.

Quantité de liqueur KOH N/50 employée : 3 ccs. 6, correspondant à 0,031 de produit.

Troisième expérience. — (En liqueur alcaline N/100). — Sel obtenu directement.

Prise d'essai : 0,090.

Quantité de liqueur KOH N/100 employée : 21 ccs. 1 correspondant à 0,091 de produit.

II. — Bromhydrate d'euquinine

$$CO < \begin{matrix} O - C^2H^5 \\ O - C^{20}H^{23}Az^2O \end{matrix} , HBr \quad P.M = 476$$

Préparations. — I — J'ai obtenu ce sel directement, par l'action de l'acide bromhydrique dilué sur l'euquinine : On peut faire réagir l'acide sur l'euquinine en suspension dans l'eau, mais la préparation réussit mieux, si l'on dissout préalablement la base dans quantité suffisante d'alcool à 90°. En ajoutant à cette solution l'acide dilué (acide bromhydrique anglais à 10° Baumé), j'ai obtenu, après une légère concentration, de gros cristaux prismatiques, légèrement teintés de jaune, groupés en rosaces.

II. — J'ai préparé ce même sel par voie de double décomposition, en faisant réagir sur l'euquinine, en solution lactique, une solution aqueuse de bromure alcalin. Les cristaux qui se déposent, lorsqu'on abandonne le mélange au repos, sont des prismes incolores, rappelant ceux du chlorhydrate.

Propriétés. — Ce sel se présente en cristaux prismatiques isolés ou groupés en rosaces, légèrement teintés de jaune lorsqu'ils sont obtenus par voie directe.

Soluble dans 125 parties d'eau vers 15° et dans 43 d'alcool absolu, la solution aqueuse de ce sel n'est pas fluorescente.

Le bromhydrate d'euquinine donne avec l'azotate d'argent un précipité blanc jaunâtre, insoluble dans l'acide azotique. De même que pour le chlorhydrate, cette réaction peut

servir au dosage pondéral direct de l'acide, le précipité obtenu en liqueur nitrique, étant entièrement formé de bromure d'argent.

En joignant à cette réaction le déplacement du brome par l'eau de chlore, on peut identifier dans ce sel un bromure.

Les réactions suivantes : précipité blanc, caillebotté, soluble à chaud, avec le bichlorure de mercure ; précipité marron avec le réactif iodo-ioduré ; orange avec le réactif de Draggendorff ; jaune avec l'acide picrique ; gris avec le tannin, auxquelles on peut ajouter, comme pour le chlorhydrate, la réaction de la thalléiochine, et l'absence de réaction de l'hérapathite, complètent l'identification du sel.

Dosage de l'acide bromhydrique. — (Par la méthode pondérale à l'état de bromure d'argent).

1er Dosage :

Prise d'essai : 0,2535.

Poids du précipité AgBr : 0,099,

ce qui donne 16,85 de HBr %.

2e Dosage :

Prise d'essai : 0,092.

Poids du précipité AgBr : 0,036,

ce qui donne 16,99 de HBr %.

3e Dosage :

Prise d'essai : 0,169.

Poids du précipité AgBr : 0,066,

ce qui donne 16,82 de HBr %.

La proportion théorique d'acide bromhydrique pour un sel anhydre, étant 16,85 %.

D'autre part, ce même dosage effectué sur un bromhydrate préparé par M. Astruc en 1907, et laissé à l'air, m'a donné les résultats suivants :

Prise d'essai : 0,221.

Poids du précipité AgBr : 0,0855,

ce qui donne HBr % 16,66.

L'altération du produit n'a donc guère été sensible, la perte en HBr étant seulement 0,19 %.

Réactions acidimétriques. — Le bromhydrate d'euquinine sensiblement neutre à l'hélianthine, très faiblement acide au tournesol, est nettement acide à la phtaléine. En présence de ce dernier réactif, 1 molécule de potasse neutralise 1 molécule de sel :

$$CO < \begin{matrix} O - C^2 H^5 \\ O - C^{20} H^{23} Az^2 O \end{matrix} , HBr + KOH = KBr + H^2O +$$

$$CO < \begin{matrix} O - C^2 H^5 \\ O - C^{20} H^{23} Az^2 O \end{matrix}$$

Première expérience. — (J'ai opéré avec une liqueur alcaline N/50).

Prise d'essai : 0,051.

Quantité de liqueur KOH N/50 employée : 5 ccs 3 correspondant à 0,0505 du produit.

Deuxième expérience. — Avec une liqueur alcaline N/100).

Prise d'essai : 0,139.

Quantité de liqueur KOH N/100 employée 29 ccs 4 correspondant à 0,140 de produit.

III. — Iodhydrate d'euquinine

$$CO < \begin{matrix} O - C^2 H^5 \\ O - C^{20} H^{23} Az^2 O \end{matrix} , HI. \quad P.M = 524$$

La formation de ce sel a été signalée en 1907 par MM.

Astruc et Cambe (1), à propos de l'examen de la prescription suivante :

Iodure de sodium	5 grs.
Euquinine	5 grs.
Sirop de tolu	100 grs.
Julep q. s. p.	300 ccs.

Dans cette formule, l'addition de l'iodure dissous dans l'eau, à l'euquinine, dissoute dans le même véhicule à l'aide d'acide lactique, donne une solution limpide si le mélange est fait avec précaution. Mais au bout de quelque temps, une cristallisation d'iodhydrate d'euquinine se produit sur les parois du vase où on a fait le mélange.

Si dans cette même formule, on opérait sans précautions, le mélange des deux solutions, on obtiendrait la précipitation d'une masse gommeuse, jaune serin, adhérente aux parois du vase.

Dans le but d'étudier la nature de cette substance, je l'ai recueillie et desséchée dans l'exsiccateur à acide sulfurique ; au bout de quelques jours, j'ai obtenu une masse dure, cassante, donnant par trituration une poudre jaune serin. L'acide azotique dilué à 1/20 la dissout entièrement en donnant une liqueur jaune ; dans cette liqueur, j'ai retrouvé les éléments d'un iodure double d'euquinine et de sodium. J'ai fait une épreuve de contrôle en opérant la précipitation avec l'iodure de potassium, et traitant de la même façon la masse gommeuse obtenue ; dans ce dernier cas, j'ai retrouvé dans la solution nitrique, les éléments d'un iodure double d'euquinine et de potassium.

---

(1) Astruc et Cambe : *Bulletin de Pharmacie du Sud-Est* (Janvier 1907).
Répertoire général de Pharmacie (907, n° 2).

Ces faits mènent à conclure que, tandis que les alcalis, les carbonates et bi-carbonates alcalins, précipitent l'euquinine à l'état libre des solutions de ses sels, certains sels alcalins au contraire peuvent précipiter cette base combinée avec le réactif précipitant sous forme de sels doubles. Cette précipitation est d'autant plus facile que l'on opère en solutions plus concentrées ; à noter toutefois, que l'addition de 20 à 50 % d'alcool à l'une ou l'autre des solutions en présence, empêche cette précipitation.

Il y a dans ces faits une analogie frappante à signaler entre la façon d'agir de la quinine et de l'euquinine en présence des sels alcalins.

N. B. — J'ai essayé, mais sans succès, d'obtenir l'iodhydrate d'euquinine, directement par l'action de l'acide iodhydrique dilué sur l'euquinine maintenue en suspension dans l'eau ou dissoute en milieu alcoolique. Dans l'un et l'autre cas, je n'ai pu obtenir de cristallisation.

Propriétés. — Ce sel se présente sous la forme de petits cristaux prismatiques blancs, groupés en étoiles, peu solubles dans l'eau, (1 p. 440 vers 10°, 1 p. 460 vers 15°), plus solubles dans l'alcool absolu, (1 p. 30 environ vers 15°). La solution alcoolique abandonne ce sel sous forme d'aiguilles prismatiques teintées en jaune citron.

D'autre part, si l'on abandonne ce sel à l'air humide, ou qu'on le laisse simplement dans le cristallisoir à l'air libre, humecté de son eau-mère, les cristaux jaunissent rapidement par mise en liberté d'iode.

Cette altération ne peut être attribuée qu'à un phénomène d'oxydation, où l'air humide et la lumière joueraient le principal rôle, car j'ai conservé pendant plusieurs mois des cristaux d'iodhydrate d'euquinine sans aucune trace d'altération, dans des flacons bouchés à l'émeri, maintenus à l'abri

de la lumière. Cette oxydation peut être représentée par la réaction suivante :

$$2\,(CO < \begin{matrix} O - C^2H^5 \\ O - C^{20}H^{23}Az^2O \end{matrix}, HI) + O = H^2O + I^2 +$$
$$2CO < \begin{matrix} O - C^2H^5 \\ O - C^{20}H^{23}Az^2O \end{matrix}$$

Toutefois, cette perte d'iode n'est pas proportionnelle, comme on pourrait le croire, à l'ancienneté du produit ; elle est limitée par le phénomène inverse de recombinaison. L'analyse d'un produit très ancien a confirmé pleinement cette façon de voir : le titrage de l'iode dans un iodhydrate préparé en 1906 par M. Astruc, et laissé en flacon bouché, m'a donné les résultats suivants :

Prise d'essai : 0,025.

Poids du précipité AgI : 0,011,

ce qui donne iode % 23,76.

La teneur normale en iode de l'iodhydrate d'euquinine étant 24,23 %, la perte a été seulement de 0,47 %.

D'autre part, l'analyse d'un iodhydrate préparé à la même époque par M. Astruc, et laissé à l'air libre dans le fond du ballon où il avait été obtenu, m'a donné les résultats suivants :

Prise d'essai : 0,112.

Poids du précipité AgI : 0,049,

soit une proportion d'iode égale à 23,62 %.

Cette perte en iode n'égale donc en quatre années que 0,61 %.

L'iodhydrate d'euquinine donne avec l'azotate d'argent, en liqueur azotique, un précipité jaune d'iodure d'argent. Cette réaction peut servir au dosage pondéral direct de l'acide. Avec l'acétate de plomb neutre ou acétique, on n'obtient pas de précipité.

De même que pour les sels précédents, les réactifs habituels des alcaloïdes développent des précipités divers : C'est ainsi que le bichlorure de mercure donne un précipité floconneux disparaissant à chaud, soluble dans l'acide azotique ; le réactif iodo-ioduré donne un précipité brun ; le réactif de Draggendorff un précipité orange ; le tannin un précipité grisâtre ; l'acide picrique un précipité jaune.

Dosage de l'acide iodhydrique. — (Par la méthode pondérale à l'état d'iodure d'argent).

1er Dosage :

Prise d'essai : 0,1005.

Poids du précipité AgI : 0.045,

ce qui donne acide H I % 24,38.

2e Dosage :

Prise d'essai : 0,0825.

Poids du précipité AgI : 0,037,

ce qui donne acide iodhydrique % 24,42.

La proportion théorique d'acide pour un sel anhydre étant 24,42.

Réactions acidimétriques. — L'iodhydrate d'euquinine sensiblement neutre à l'hélianthine, très faiblement acide au tournesol, est nettement acide à la phtaléine. En présence de ce dernier réactif, 1 molécule de potasse neutralise exactement 1 molécule de sel :

$$CO < \begin{matrix} O - C^2H^5 \\ O - C^{20}H^{23}Az^2O \end{matrix}, HI + KOH = KI + H^2O + CO < \begin{matrix} O - C^2H^5 \\ O - C^{20}H^{23}Az^2O \end{matrix}$$

réaction quantitative pouvant servir au dosage direct de l'acide.

Prise d'essai : 0,018.

Quantité de liqueur KOH N/100 employée 3 ccs 4, correspondant à 0,0178 de produit.

IV. — Sulfate d'euquinine

$$(CO < \begin{matrix} O - C^2 H^5 \\ O - C^{20} H^{23} Az^2 O \end{matrix})^2 SO^4 H^2 + 7\ H^2O \qquad P.M = 1016$$

L'existence de ce sel a été signalée en 1909 par Tagliavini (1), à propos de la préparation par cet auteur, d'un sulfo-gaiacolate d'euquinine. Il obtient ce sulfate, en faisant réagir sur l'euquinine en suspension dans l'eau, la quantité théoriquement nécessaire d'acide sulfurique normal, évaporant et faisant cristalliser.

I. — J'ai obtenu ce sel directement, avant d'avoir connaissance des expériences de Tagliavini, en faisant réagir de l'acide sulfurique dilué sur une solution alcoolique d'euquinine. En concentrant à très basse température, et abandonnant le mélange au repos, le sel cristallise en aiguilles groupées en faisceaux convergents.

II. — D'autre part, j'ai préparé ce même sel plus aisément par double décomposition, en faisant réagir une solution aqueuse de sulfate alcalin, sur de l'euquinine dissoute dans le même véhicule à l'aide d'acide lactique. Il suffit de mélanger avec précaution les deux solutions, et d'abandonner au repos, pour qu'au bout de quelques heures, les parois du récipient se trouvent tapissées de gros faisceaux d'aiguilles. Ces aiguilles recueillies dans des doubles de papier buvard,

---

(1) Tagliavini : *Bolletino chimico Farmaceutico* (1909, n° 1).

et abandonnées dans l'exsiccateur à acide sulfurique, ne changent pas d'aspect.

Propriétés. — Ce sel se présente en aiguilles blanches soyeuses, rappelant par leur aspect le sulfate de quinine officinal. Comme ce dernier, il retient sept molécules d'eau de cristallisation, qu'il ne perd pas même après un séjour prolongé à l'exsiccateur à acide sulfurique. Je dois signaler que Tagliavini donne àson sulfate la formule :

$$(CO < \begin{matrix} O - C^2 H^5 \\ O - C^{20} H^{23} Az^2 O \end{matrix})^2 SO^4 H^2 + 8 H^2 O$$

avec un poids moliculaire égal à 1034.

Il est possible en effet, qu'au moment de sa formation, ce sel prenne 8 molécules d'eau, mais il ne tarde pas à en perdre une à la température ordinaire pour aboutir à un sel stable à 7 molécules d'eau ; il y a là une analogie frappante et qu'il importe de noter au passage, entre ce sel et le sulfate basique de quinine.

Le sulfate d'euquinine est soluble dans environ 77 parties d'eau vers 15° ; la solution aqueuse est nettement fluorescente. Très soluble dans l'alcool absolu qui en dissout environ 10 fois son poids à la température ordinaire, il donne en solution concentrée dans ce véhicule, un liquide sirupeux. Point de fusion 112°.

Abandonné 2 heures à l'étuve à 100°, le sulfate d'euquinine perd ses 7 molécules d'eau de cristallisation et devient anhydre : J'ai opéré sur une prise d'essai de 0,055 milligr. ; après 2 heures d'étuve à 100 °, la perte de poids a été de 0,007 milligr., la perte de poids théorique correspondant à la disparition des 7 molécules d'eau, étant de 0,006 milligr. 8.

Avec une prise d'essai de 0,185, la perte de poids a été de 0,022, correspondant également à la disparition des 7 molécules d'eau.

En solution aqueuse, le sulfate d'euquinine donne les réactions suivantes :

Avec le chlorure de baryum, précipité blanc insoluble dans les acides. En opérant la précipitation en milieu azotique, le précipité est uniquement formé de sulfate de baryte, et la réaction peut servir au dosage pondéral direct de l'acide.

Avec l'acétate de plomb, précipité blanc, insoluble dans l'acide acétique.

Avec le ferro-cyanure de potassium, précipité jaune verdâtre, insoluble à chaud, soluble dans l'acide acétique.

Enfin, avec les réactifs des alcaloïdes, on obtient des précipités analogues à ceux fournis par les sels précédents.

Dosage de l'acide sulfurique. — (Par la méthode pondérale à l'état de sulfate de baryte).

1er Dosage :

Prise d'essai : 0,051.

Poids du précipité : SO^4Ba recueilli : 0,012,

ce qui donne 9,55 d'acide sulfurique %.

2e Dosage :

Prise d'essai : 0,083.

Poids du précipité : SO^4Ba recueilli : 0,019.

ce qui donne 9,66 d'acide sulfurique %.

La proportion théorique d'acide pour un sel à 7 molécules d'eau étant 9,64 %.

Réactions acidimétriques. — Le sulfate d'euquinine est acide aux réactifs colorés, tournesol et phtaléine. En présence de ce dernier réactif, 2 molécules de potasse neutralisent 1 molécule de sel, en vertu de l'équation :

$$(CO\prec^{O-C^2H^5}_{OC^{20}H^{23}Az^2O})^2SO^4H^2 + 7H^2O + 2KOH = SO^4K^2 + 9H^2O + 2CO\prec^{OC^2H^5}_{OC^{20}H^{23}Az^2O}$$

réaction quantitative pouvant servir au dosage direct de l'acide.

Première expérience. — J'ai opéré avec une liqueur alcaline N/100.

Prise d'essai : 0,048.

Quantité de liqueur KOH N/100 employée : 9 ccs. 6, correspondant à 0,048 de produit.

Deuxième expérience. — Prise d'essai : 0,057.

Quantité de liqueur KOH N/100 employée 11 ccs. 2, correspondant à 0,0568 de produit.

Au tournesol, le virage incertain ne permet pas une détermination quantitative exacte du produit mis en œuvre.

V. — Azotate d'euquinine

$$CO \begin{matrix} O - C^2H^5 \\ O - C^{19}H^{23}Az^2O \end{matrix} , AzO^3H \qquad PM = 459$$

Préparations. — I. — J'ai obtenu ce sel directement, en saturant l'euquinine maintenue en suspension dans de l'eau distillée à 80° environ, par la quantité théoriquement nécessaire d'acide azotique dilué. Dès que la dissolution de la base est opérée, la liqueur concentrée et abandonnée dans un endroit frais, laisse déposer le sel en gros prismes, groupés en amas irréguliers.

II. — Il est plus facile de préparer ce même sel en petits cristaux prismatiques réguliers, en faisant réagir sur l'euquinine en solution lactique, une solution aqueuse d'azotate alcalin. Aussitôt le mélange effectué, des cristaux d'azotate d'euquinine ne tardent pas à se déposer sur les parois du récipient.

Propriétés. — Ce sel se présente sous l'aspect de cristaux prismatiques brillants, se colorant légèrement en jaune à l'air et à la lumière, surtout ceux obtenus par voie directe. C'est surtout l'action de la lumière qui produirait ce commencement d'altération, car les cristaux que j'ai conservés à l'obscurité n'ont pas changé d'aspect.

L'azotate d'euquinine, maintenu 2 heures à l'étuve à 100°, ne perd pas de poids et les cristaux ne changent pas d'aspect.

L'acide sulfurique pur, versé goutte à goutte sur les cristaux de ce sel, exerce une action décomposante : le sel jaunit et dégage à chaud des vapeurs nitreuses.

Soluble dans 170 parties d'eau environ vers 15°, la solution aqueuse est nettement fluorescente ; plus soluble dans l'alcool absolu 1 p. 45 environ.

Ce sel ne précipite pas en solution aqueuse par le sulfate de cuivre, le chlorure de baryum, le perchlorure de fer ; mais il donne avec le sous-acétate de plomb, un précipité blanc, soluble dans l'acide acétique.

Les réactifs des alcaloïdes agissent sur l'azotate d'euquinine en produisant des précipités comme avec les sels précédents.

Réactions acidimétriques. — L'azotate d'euquinine, très faiblement acide au tournesol, est nettement acide à la phtaléine. En présence de ce dernier réactif, 1 molécule de potasse neutralise exactement 1 molécule de sel.

$$CO \begin{matrix} O - C^2H^5 \\ O - C^{20}H^{23}Az^2O \end{matrix} \cdot AzO^3H + KOH = AzO^3K + H^2O +$$

$$CO \begin{matrix} O - C^2H^5 \\ OC^{20}H^{23}Az^2O \end{matrix}$$

Première expérience. — J'ai opéré avec une liqueur alcaline N/100.

Prise d'essai : 0,067.

Quantité de liqueur KOH N/100 employée : 15 ccs, 1, correspondant à 0,069 de produit.

Deuxième expérience. — Prise d'essai : 0,0245.

Quantité de liqueur KOH N/100 employée : 5 ccs. 5, correspondant à 0,025 de produit.

VI. — Phosphate d'euquinine

$$CO \begin{matrix} O - C^2 H^5 \\ O - C^{20} H^{23} Az^2 O \end{matrix}, PO^4H^3 + 2\ H^2O \qquad PM = 530$$

Préparations. — I. — J'ai obtenu ce sel directement par l'action de l'acide phosphorique dilué sur l'euquinine. J'ai opéré avec de l'acide dilué à 1/20, auquel j'ai ajouté progressivement de l'euquinine jusqu'à excès. Quand l'acide ne dissout plus de base, il suffit de filtrer et de concentrer la solution, pour obtenir une cristallisation lente du sel en faisceaux d'aiguilles prismatiques.

On peut hâter la cristallisation en ajoutant aux liqueurs mères préalablement concentrées, quelques cristaux de sel obtenu dans une opération précédente.

A cause de la solubilité relativement grande de ce sel dans l'eau, il est nécessaire d'opérer en liqueurs très concentrées pour éviter une longue évaporation qui altérerait le produit.

II. — J'ai essayé d'obtenir ce même sel, par double décomposition, en faisant réagir sur l'euquinine en solution lactique, une solution aqueuse de phosphate alcalin. Ce mélange, abandonné au repos dans un ballon de verre, par exemple, laisse voir au bout de quelque temps, de petits

centres de cristallisation disséminés sur les parois du vase. Ce dépôt qu'on pourrait prendre pour du phosphate d'euquinine, n'est en réalité que de l'euquinine que j'ai pu identifier par ses principales réactions et la détermination de son point de fusion : 95 ° C.

III. — J'ai enfin exécuté l'expérience suivante :

L'action directe de l'acide phosphorique officinal sur l'euquinine, aboutit à la formation d'un liquide sirupeux. J'ai traité cette liqueur par de l'alcool absolu ; puis, à la surface de la solution alcoolique ainsi obtenue, j'ai fait glisser de l'éther de façon que les liquides se mélangent très lentement. En abandonnant au repos pendant plusieurs jours, la précipitation d'un phosphate par l'éther n'a pas eu lieu. Il en a été de même en répétant l'expérience, en augmentant ou diminuant la concentration de la solution alcoolique.

Propriétés. — Ce sel se présente en faisceaux d'aiguilles prismatiques, brillantes et friables, retenant après séjour à l'exsiccateur à acide sulfurique, 2 molécules d'eau de cristallisation.

Soluble dans 13 parties d'eau vers 15°, il jouit en solution aqueuse d'une fluorescence intense. Mis en contact avec une quantité d'eau insuffisante pour le dissoudre entièrement, on observe, après quelques jours, si l'on agite fréquemment le mélange, la dissociation d'une partie du sel ; en effet, d'abondants flocons d'euquinine remplissent bientôt le tube à essais, où a été fait le mélange.

Le phosphate d'euquinine donne avec le nitrate d'argent un précipité jaune, soluble dans l'acide azotique ; avec le sous-acétate de plomb, un précipité blanc soluble dans l'acide acétique ; avec le sulfate de cuivre, un précipité bleuâtre soluble dans les acides ; avec le molybdate d'ammoniaque, un précipité jaune, lent à se former à froid, favorisé par la cha-

leur ; avec la mixture magnésienne, un précipité soluble dans l'acide acétique.

Les réactifs des alcaloïdes donnent des précipités analogues à ceux obtenus avec les sels précédents.

Dosage de l'acide phosphorique. — (A l'état de pyrophosphate de magnésie).

Prise d'essai : 0,077.

Poids du pyrophosphate obtenu : 0,016,

ce qui donne 18,32 % d'acide phosphorique.

La proportion théorique pour 2 molécules d'eau étant 18,49 d'acide %.

Laissé 2 heures à l'étuve à 100°, ce sel perd ses 2 molécules d'eau et devient anhydre.

J'ai opéré sur une prise d'essai de 0,136 ; après 2 heures d'étuve, la perte de poids a été de 0,009, correspondant à la disparition de l'eau.

Réactions acidimétriques. — Le phosphate d'euquinine est acide aux réactifs colorés, tournesol et phtaléine. En présence de ce dernier, 2 molécules de potasse neutralisent 1 molécule de sel :

$$PO^4H^3,CO\begin{matrix}O - C^2H^5\\O - C^{20}H^{23}\end{matrix}Z^2O + 2\,KOH = PO^4K^2H + 2\,H^2O + CO\begin{matrix}O - C^2H^5\\O - C^{20}C^{23}Az^2O\end{matrix}$$

Première expérience. — (J'ai opéré en liqueur alcaline N/100).

Prise d'essai : 0,038.

Quantité de liqueur KOH N/100 employée : 14 ccs. 5, correspondant à 0,0384 de produit.

Deuxième expérience. — Prise d'essai : 0,127 de sel laissé 2 heures à l'étuve à 100°.

Quantité de liqueur KOH N/100 employée : 51 ccs. 2, correspondant à 0,1265 de sel anhydre.

VII. — Arséniate d'euquinine

$$CO < \begin{matrix} O - C^2 H^5 \\ O - C^{20} H^{23} Az^2 O \end{matrix}, AsO^4H^3 + 2\,H^2O \qquad PM = 574$$

Préparations. — J'ai obtenu ce sel directement, en faisant réagir la quantité théoriquement nécessaire d'acide arsénique sur de l'euquinine maintenue en suspension dans de l'eau distillée à 80° environ. Après dissolution complète, la liqueur filtrée, chaude et concentrée, abandonne le sel en faisceaux d'aiguilles convergents.

J'ai, d'autre part, essayé de préparer ce sel, en répétant des expériences analogues à celles décrites plus haut à propos du phosphate d'euquinine ; les résultats en ont été identiques : précipitation d'euquinine dans la méthode par double décomposition, et pas de cristallisation dans l'essai de précipitation d'un arséniate d'euquinine par l'éther.

Propriétés. — Ce sel se présente en faisceaux d'aiguilles prismatiques, blanches, très friables, jaunissant légèrement à la longue sous l'action de la lumière.

Soluble dans 16 parties d'eau vers 15°, sa solution aqueuse est nettement fluorescente. Mis en contact avec une quantité d'eau insuffisante pour le dissoudre entièrement, une partie du sel se dissocie et abandonne de l'euquinine en volumineux flocons.

L'arséniate d'euquinine donne avec l'azotate d'argent, un précipité rouge brique, soluble dans l'acide azotique ; avec le molybdate d'ammoniaque, un précipité jaune développé surtout à chaud, insoluble dans l'acide azotique ; avec

la mixture magnésienne, un précipité blanc, soluble dans l'acide acétique ; avec le sous-acétate de plomb, un précipité blanc.

Le chlorure de baryum ne donne pas de précipité. Le bichlorure de mercure et les réactifs des alcaloïdes donnent, avec l'arséniate d'euquinine, des précipités analogues à ceux obtenus avec les sels précédents.

Dosage de l'acide arsénique. — (Par précipitation à l'état de pyroarséniate de magnésie).

Prise d'essai : 0,085.

Poids du pyroarséniate obtenu : 0,023,

ce qui donne 24,78 % d'acide phosphorique pour un sel à 2 molécules d'eau.

La proportion théorique d'acide pour ce même sel étant 24,73 %.

Après 2 heures d'étuve à 100°, ce sel a perdu ses 2 molécules d'eau : J'ai opéré sur une prise d'essai de 0,122 ; après 2 heures d'étuve, la perte de poids a été de 0,008 milligr., chiffres qui correspondent bien à la perte des 2 molécules d'eau.

Réactions acidimétriques. — L'arséniate d'euquinine est acide aux réactifs colorés, tournesol et phtaléine. En présence de ce dernier réactif, 2 molécules de potasse neutralisent 1 molécule de sel :

$$(CO<\begin{matrix}O-C^2H^5\\O-C^{20}H^{23}Az^2O\end{matrix},AsO^4H^3+2H^2O)+2KOH=$$
$$AsO<\begin{matrix}OH\\OK\\OK\end{matrix}+4H^2O+CO<\begin{matrix}O-C^2H^5\\O-C^{20}H^{23}Az^2O\end{matrix}$$

Première expérience. — (J'ai opéré en liqueur alcaline N/100).

Prise d'essai : 0,056.

Quantité de potasse N/100 employée : 20 ccs. 2, correspondant à 0,0575 de produit à 2 mol. d'eau.

Deuxième expérience. — Prise d'essai : 0,026.

Quantité de potasse N/100 employée : 9 ccs. 3, correspondant à 0,026 de produit à 2 mol. d'eau.

Troisième expérience. — Prise d'essai : 0,114 de sel laissé 2 heures à l'étuve à 100°.

Quantité de potasse N/100 employée : 42 ccs. 3, correspondant à 0,1135 de sel anhydre.

VIII. — Benzoate d'euquinine

$$CO < \begin{matrix} O - C^2H^5 \\ O - C^{20}H^{23}Az^2O \end{matrix}, \quad C^6H^5 - COOH \qquad PM = 518$$

Préparations. — I. — J'ai obtenu ce sel directement, en faisant agir en proportions équimoléculaires, une solution alcoolique d'acide benzoïque, sur une solution d'euquinine dans le même véhicule. Par évaporation spontanée à l'air libre, le mélange laisse déposer des tablettes prismatiques de benzoate d'euquinine.

II. — J'ai obtenu ce même sel par voie de double décomposition, en faisant réagir sur l'euquinine en solution lactique, une solution aqueuse de benzoate de soude. J'ai obtenu ainsi des cristaux d'aspect variable suivant la concentration des liqueurs (prismes ou lames prismatiques).

Propriétés. — Ce sel se présente sous l'aspect de cristaux tabulaires hexagonaux, de prismes ou de lames prismatiques, suivant le mode d'obtention. Soluble dans 160 parties d'eau vers 15°, la solution aqueuse ne paraît pas fluorescente, mais le devient par l'addition d'un acide minéral oxygéné.

Ce sel ne précipite pas par le perchlorure de fer, mais donne avec l'azotate d'argent un précipité blanc, lent à se former, soluble dans l'acide azotique.

Avec les réactifs des alcaloïdes, ce sel donne des précipités analogues à ceux obtenus avec les sels précédents.

Réactions acidimétriques. — Le benzoate d'euquinine, très faiblement acide au tournesol, est nettement acide à la phtaléine. En présence de ce dernier réactif, 1 molécule de potasse neutralise 1 molécule de sel.

$$CO\begin{matrix}<\\ \end{matrix}\begin{matrix}OC^2H^5\\ O-C^{20}H^{23}Az^2O\end{matrix}, C^6H^5COOH + KOH = C^6H^5-COOK$$

$$+ H^2O + CO\begin{matrix}<\\ \end{matrix}\begin{matrix}O-C^2H^5\\ O-C^{20}H^{23}Az^2O\end{matrix}$$

réaction quantitative pouvant servir au dosage direct de l'acide.

Première expérience. — J'ai opéré avec une liqueur alcaline N/100.

Prise d'essai : 0,019.

Quantité de liqueur KOH N/100 employée : 3 ccs. 8, correspondant à 0,019 de produit.

Deuxième expérience. — Prise d'essai : 0,032.

Quantité de liqueur KOH N/100 employée : 6 ccs. 3, correspondant à 0,0325 de produit.

IX. — Salicylate d'euquinine

$$CO\begin{matrix}<\\ \end{matrix}\begin{matrix}O-C^2H^5\\ O-C^{20}H^{23}Az^2O\end{matrix}, OH-C^6H^4-COOH \qquad PM = 534$$

Ce sel signalé par Césaris (1) en 1904, fut préparé et étudié l'année suivante par Conradi (2).

---

(1) Cesaris : *Bolletino chimico Farmaceutico* (Janvier 1904).
(2) Conradi : — — (1905, n° 14).

Préparations — I. — Conradi obtient ce sel directement, par l'action de l'acide salicylique en solution alcoolique, sur l'euquinine dissoute dans le même véhicule ; le mélange donne lieu à la précipitation du sel, lequel est purifié par recristallisation dans l'alcool bouillant.

Sauf la recristallisation dans l'alcool bouillant, du reste inutile, attendu que le sel précipité est pur, j'avais préparé ce salicylate par un procédé identique, avant d'avoir connaissance des expériences de Césaris et de Conradi.

II. — J'ai obtenu ce même sel à l'état amorphe, en faisant réagir sur une solution lactique d'euquinine, la solution aqueuse d'un salicylate alcalin. Le sel qui précipite d'un pareil mélange, forme un dépôt blanc pulvérulent au fond du vase.

Propriétés. — I. — Ce sel se présente sous forme de paillettes blanches brillantes analogues à celles du salicylate de soude, lorsqu'on l'obtient directement. En le faisant recristalliser dans l'alcool, on obtient des aiguilles prismatiques.

Peu soluble dans l'eau, 1p. 500 à la température ordinaire, d'après Conradi. J'ai trouvé toutefois une solubilité un peu plus grande, 1 p. 400 environ vers 15° et 1 p. 495 vers 10°. Plus soluble dans l'alcool absolu, 1 p. 90 environ vers 15°.

1 goutte de perchlorure de fer ajoutée à la solution aqueuse de ce sel, développe une coloration violette ; l'acide sulfurique ajouté ensuite goutte à goutte, fait disparaître cette coloration.

Ce sel ne donne pas de précipités avec l'azotate d'argent, le bichlorure de mercure, le ferro-cyanure de potassium. Il donne avec le réactif iodo-ioduré, un précipité marron ; avec le réactif de Draggendorff, un précipité orange ; avec l'acide picrique, un précipité jaune, disparaissant à l'ébulli-

tion pour se reformer par refroidissement ; avec le tanin, un louche, puis un précipité disparaissant à chaud.

Réactions acidimétriques. — Sel sensiblement neutre au tournesol, mais acide à la phtaléine. En présence de ce réactif, 1 molécule de potasse neutralise 1 molécule de sel.

$$CO<\begin{matrix}O-C^2H^5\\O-C^{20}H^{23}Az^2O\end{matrix}, OH-C^6H^4-COOH+KOH=H^2O+$$

$$OH-C^6H^4-COOK+CO<\begin{matrix}O-C^2H^5\\O-C^{20}H^{23}Az^2O\end{matrix}$$

réaction quantitative permettant le titrage direct de l'acide.

Première expérience. — J'ai opéré avec une liqueur alcaline N/100.

Prise d'essai : 0,046.

Quantité de liqueur KOH N/100 employée : 9 ccs., correspondant à 0,048 de produit.

Deuxième expérience. — Prise d'essai : 0,145.

Quantité de liqueur KOH N/100 employée : 27 ccs. 5 correspondant à 0,146 de produit.

X. — Oxalate d'euquinine

$$(CO<\begin{matrix}O-C^2H^5\\OC^{20}H^{23}Az^2O\end{matrix})^2(COOH)^2 \qquad PM=882$$

Préparations. — I. — J'ai obtenu ce sel directement, en faisant réagir en proportions équimoléculaires, une solution aqueuse d'acide oxalique sur une solution alcoolique d'euquinine, et concentration du mélange à basse température ; toutefois, la concentration des liqueurs altérant le produit, le sel que j'ai obtenu s'est toujours trouvé coloré.

II. — Il est plus simple d'opérer par voie de décomposition, en faisant réagir une solution aqueuse d'oxalate acide de potasse sur l'euquinine en solution lactique. Le mélange des deux solutions abandonné au repos, laisse bientôt voir des centres de cristallisation autour desquels s'accumulent des cristaux en aiguilles analogues à ceux du sulfate.

Propriétés. — Ce sel se présente en cristaux prismatiques, ou en aiguilles blanches et soyeuses, suivant le mode d'obtention.

Il est peu soluble dans l'eau, 1p. 180 environ vers 15° ; mais très soluble dans l'alcool avec lequel il donne, à partir d'une certaine concentration, un liquide sirupeux.

L'oxalate d'euquinine ne précipite pas par les sels de chaux, même après addition d'un excès d'acétate de soude et d'une goutte d'acide acétique ; il ne précipite pas non plus par le chlorure de baryum. Il donne avec l'azotate d'argent un précipité volumineux soluble dans l'acide azotique ; avec le bi-chlorure de mercure, un précipité blanc soluble à chaud et dans les acides ; avec les réactifs des alcaloïdes, des précipités analogues à ceux que donnent les sels précédents.

Réactions acidimétriques. — Sel acide au tournesol et à la phtaléine. En présence de ce dernier réactif, 2 molécules de potasse neutralisent 1 molécule de sel.

$$(CO\lessdot{O - C^2H^5 \atop OC^{20}H^{23}Az^2O})^2, (COOH)^2 + 2\,KOH = {COOK \atop COOK} + 2\,H^2O +$$

$$2\,CO\lessdot{O - C^2H^5 \atop O - C^{20}H^{23}Az^2O}$$

Première expérience. — (J'ai opéré en liqueur alcaline N/100).

Prise d'essai : 0,019.

Quantité de liqueur KOH N/100 employée : 4 ccs. 5, correspondant à 0,019 de produit.

Deuxième expérience. — Prise d'essai : 0,0395.

Quantité de liqueur KOH N/100 employée : 8 ccs. 9, correspondant à 0,039 de produit.

En présence de tournesol, les réactions acidimétriques ne permettent pas le titrage exact du composé mis en œuvre.

Essai d'obtention de quelques autres sels

J'ai essayé de préparer quelques autres sels organiques, entre autres les *citrate*, *formiate*, *acétate*, *valérianate* et *glycéro-phosphate*. Je crois devoir signaler ces insuccès, autant pour montrer la décomposition facile de l'euquinine par les acides et la chaleur, que pour servir à ceux qui voudraient reprendre l'étude de ce sujet.

I. — J'ai essayé d'obtenir le *citrate d'euquinine*, en mélangeant en proportions équimoléculaires, une solution alcoolique d'acide citrique avec une solution d'euquinine dans le même véhicule. En concentrant au bain-marie à basse température la liqueur-mère ainsi obtenue, ou additionnée préalablement de la moitié de son volume d'eau, je n'ai pu obtenir de cristallisation. Le résultat de la concentration a été une liqueur jaunâtre, devenant de plus en plus visqueuse et inapte à donner de cristallisation.

II. — La double décomposition, par action du citrate de soude sur l'euquinine dissoute en milieu lactique ne m'a donné aucun résultat. Au bout de quelques jours, la liqueur

mère jaunit sans cristalliser. En concentrant le mélange aussitôt obtenu, il se sépare au cours de la concentration en deux couches distinctes, l'inférieure foncée, gélatineuse, la supérieure incolore et sirupeuse, mais aucune cristallisation ne se produit.

L'essai d'obtention par des procédés identiques des *tartrate*, *formiate*, *valérianate*, *glycéro-phosphate*, m'a donné à peu de chose près des phénomènes analogues.

III. — Je dois signaler aussi un procédé spécial que j'ai essayé d'appliquer à la préparation du valérianate, et calqué sur celui employé pour le sel quinique correspondant : J'ai fait agir de l'acide valérianique sur un solute alcoolique d'euquinine, puis étendu le mélange de deux fois son volume d'eau distillée ; l'évaporation spontanée d'un pareil mélange m'a donné simplement un dépôt d'euquinine.

IV. — En me basant sur l'hypothèse d'une très faible solubilité de certains sels dans l'eau, j'ai essayé de faire agir sur une solution d'euquinine en milieu sulfurique, des formiate, acétate, valérianate et glycéro-phosphates alcalins ; le résultat a été le dépôt de *sulfate d'euquinine*.

V. — En dernier lieu, poursuivant la recherche de *l'acétate d'euquinine cristallisé*, j'ai essayé d'une double décomposition entre l'acétate de baryum et le sulfate d'euquinine, tous deux en solution aqueuse. Le mélange opéré, et le sulfate de baryte séparé par filtration, la liqueur mère concentrée ne m'a pas donné de cristallisation. Mais il y aurait là, je crois, une voie nouvelle d'obtention de quelques sels d'euquinine. C'est d'ailleurs par un procédé analogue que Tagliavini (1) obtenait récemment son sulfo-gaiacolate d'euquinine.

---

(1) A. Tagliavini : *Bolletino chimico Farmaceutico* (1909, n° 1).

En résumé, les sels d'euquinine que j'ai obtenus, ont été préparés par deux méthodes différentes.

1°. — *Par voie directe*, par action de l'acide sur l'euquinine. Tous les sels étudiés ont pu être préparés ainsi, sauf l'iodhydrate.

2° — *Par double décomposition*, en faisant réagir un sel alcalin dissous, sur l'euquinine en solution acide. Tous les sels étudiés ont pu être préparés ainsi, sauf le phosphate et l'arséniate.

Ces deux méthodes peuvent donc être généralisées et appliquées à la préparation de la plupart des sels d'euquinine. Les insuccès que j'ai eus dans la préparation de quelques sels organiques, tiennent, soit à la facile décomposition de l'euquinine par les acides, surtout lorsqu'on fait intervenir la chaleur, soit à la difficulté de cristallisation de ces sels à acide organique.

Quoi qu'il en soit, pour se placer dans les meilleures conditions de préparation des sels d'euquinine, il est nécessaire de tenir compte de ce qui suit :

1° Si l'on opère par *voie directe*, n'employer que des acides dilués ; les acides concentrés exerçant sur l'euquinine et sur ses sels, même dissous, une action décomposante, se traduisant par la destruction de la molécule euquinique.

2° Si l'on opère par *voie de décomposition*, faire usage de solutions concentrées, afin d'obtenir si possible précipitation du sel sans concentration préalable.

Enfin, dans tous les cas, si une concentration s'impose, l'opérer à très basse température, ou mieux, dans la cloche à vide.

DEUXIÈME PARTIE

PHARMACOLOGIE DE L'EUQUININE

I. – Quelques formes pharmaceutiques

De l'ensemble des caractères de l'euquinine, il résulte que ce médicament peut s'administrer isolé d'une foule de manières : en suspension dans des potages, tisanes, boissons diverses ; enrobé dans des fruits, confitures, etc.... il suffit de diviser le médicament en paquets contenant chacun une prise exactement dosée.

I. — La meilleure forme pharmaceutique à réserver à ce médicament est la forme *cachets*. Administré ainsi, on évitera l'amertume désagréable de l'euquinine dissoute. Cette amertume se manifeste assez fréquemment, lorsqu'on ingère l'euquinine en nature, cela grâce à un commencement de dissolution par des salives acides ; le Docteur Bardet (1) a même cru pouvoir se baser sur ce phénomène pour reconnaître la réaction de la salive. D'autre part, l'avantage de l'administration en cachets sera surtout de conserver son intégralité et son maximum d'action à un médicament sujet à de fréquentes incompatibilités.

(1) G. Bardet ; *Bulletin général de Thérapeutique* (1900, n° 23).

II. — L'administration de l'euquinine sous forme de *tablettes* et de *comprimés* est aussi à recommander ; grâce à la solubilité du médicament en milieu acide, ces produits seront facilement désagrégés et dissous au contact des liquides stomacaux.

Les fabriques réunies de quinine de Francfort, livrent au commerce des tablettes dosées à 0,25 et 0,50 d'euquinine. L'essai sommaire de ces produits consistera à les mettre en contact avec une solution d'acide chlorhydrique à 2 p. 1000 qui devra les désagréger rapidement. D'autre part, on pourra identifier l'euquinine dans la solution acide filtrée, en essayant les deux réactions de la thalléiochine et de l'hérapathite, la première positive et la deuxième négative.

III. — L'administration de l'euquinine sous forme pilulaire peut être aussi parfois utile. Le mucilage de gomme constitue le meilleur excipient à employer ; il donne des pilules ne durcissant pas très rapidement et susceptibles d'une assez longue conservation.

Il en est de même des extraits de quinquina du Codex, lesquels constituent des excipients très appropriés. Des pilules à 0,15 d'euquinine préparées d'après la formule suivante :

Euquinine ..... 1 gr. 50
Extrait aqueux de quinquina rouge ..... 0 gr. 50
pour 10 *pilules*

peuvent être ingérées rapidement et sont susceptibles de longue conservation.

En triturant dans un mortier, un mélange à parties égales d'euquinine et de chloral, j'ai obtenu une masse possédant la consistance pilulaire, et avec laquelle on peut fabriquer des pilules à tous dosages. Mais, au bout de quelques jours, les pilules ainsi obtenues se ramolissent et adhèrent

entre elles en masse visqueuse. Il faudrait, pour remédier à cet inconvénient, ajouter au mélange un excipient solide, tel le carbonate de magnésie, et faire des pilules très dures.

IV. — L'administration de l'euquinine sous forme de *potion* peut se faire, comme le conseillent MM. Astruc et Cambe (1), soit en maintenant le médicament en suspension dans le véhicule, soit en l'y émulsionnant. La forme médicamenteuse ainsi obtenue, présente le double avantage de conserver au produit son insipidité, et surtout de permettre de l'associer à certains autres composés sans crainte d'incompatibilité.

Le mucilage de gomme constitue un agent émulsionnant suffisant dans la pratique, bien que l'euquinine ne tarde pas à se séparer en petits amas blancs, au fond du vase.

Le lait d'amande et le petit-lait ont une valeur analogue.

Il sera très utile d'user de jaune d'œuf, pour maintenir l'euquinine en suspension, lorsqu'on voudra l'administrer en *lavements*. L'émulsion obtenue avec la formule suivante est parfaitement homogène et se maintient stable pendant un temps relativement long.

Euquinine	1 à 2 *grammes*
Jaune d'œuf	*N°* 1
Eau bouillie	120 *grammes*

V. — L'euquinine peut être administrée en *suppositoires* aussi aisément que les autres sels de quinine. Le meilleur excipient à employer est le beurre de cacao, auquel il suffit de l'incorporer au moment de couler dans des moules.

---

(1) Astruc et Cambe : *Bulletin de Pharmacie du Sud-Est* (Janvier 1907).

VI. — L'euquinine n'a pas seulement sur la quinine et ses sels l'avantage du manque d'amertume, mais il a en outre été constaté par de nombreux praticiens, que son administration ne donne pas lieu aux troubles nerveux, gastriques ou cardiaques si fréquents dans la médication quinique. D'autre part, au point de vue teneur en alcaloïde des divers composés de la quinine, il est à remarquer que l'euquinine vient au 2e rang, immédiatement après le formiate. C'est pourquoi, la question de *l'hypodermie de l'euquinine* qui, à ma connaissance n'a pas été soulevée, tire de ces faits une certaine importance.

J'ai donc recherché s'il ne serait pas possible d'obtenir des solutés pour injections hypodermiques.

1° avec l'euquinine.

2° avec quelques-uns de ses sels.

A. — J'ai essayé de solubiliser l'euquinine dans l'eau par l'addition des composés qui augmentent la solubilité de certains sels quiniques. Mais, soit avec le chloral, soit avec l'analgésine, je n'ai pu solubiliser 0 gr. 10 d'euquinine dans 10 ccs. d'eau.

Il faut donc renoncer aux solutés aqueux. La glycérine est elle-même un dissolvant trop faible ; l'éther pour paraître meilleur, mais, employé seul, il ne dissout pas cependant une quantité suffisante d'euquinine pour pouvoir être utilisé.

Il n'en est plus de même si l'on ajoute du chloral à l'éther, ce composé augmente dans de notables proportions la solubilité de l'euquinine : une solution de 1 gramme 25 de chloral dans 10 ccs. d'éther peut dissoudre 2 grammes d'euquinine. Mais le soluté ainsi obtenu ne tarde pas à se troubler, puis abandonne d'abondants flocons d'euquinine. Le remplacement de la moitié de l'éther par un égal volume

d'huile d'amandes ou d'olives, permet de maintenir la solution limpide pendant quelques heures, mais en moins de 24 heures, des flocons apparaissent augmentant rapidement et donnant au mélange l'aspect d'une émulsion homogène.

Toutefois, en diminuant la dose d'euquinine, on peut arriver à des solutés se maintenant plusieurs jours limpides. C'est ce que l'on observe avec la formule suivante :

Euquinine ..... 1 *gramme*
Chloral ..... 1 *gramme* 25 *cgr.*
Ether q. s. p. ..... 10 *ccs.*

dans laquelle on peut encore remplacer la moitié de l'éther par un égal volume d'huile. Mais la stérilisation d'une pareille solution est bien difficile à obtenir. D'autre part, des verres alcalins doivent être proscrits à cause de la présence du chloral.

B. — Les sels d'euquinine dont la teneur alcaloïdique est la plus élevée, sont le chlorhydrate et le sulfate. Pour employer l'un ou l'autre en injections hypodermiques, il était nécessaire de rechercher si on ne pourrait pas augmenter leur solubilité dans l'eau par l'addition d'un autre composé.

L'analgésine m'a paru devoir remplir ce rôle, bien qu'elle n'augmente pas la solubilité des sels d'euquinine dans d'aussi fortes proportions que celle des sels quiniques : 3 grammes d'analgésine ne dissolvent dans 10 ccs. d'eau qu'environ 1 gramme 50 de chlorhydrate d'euquinine, et une quantité encore plus faible de sulfate. Je me suis arrêté au soluté suivant :

Chlorhydrate d'euquinine .. 1 *gramme* 50
Analgésine ..... 3 *grammes*
Eau distillée q. s. p. ..... 10 *ccs.*

Stérilisé un quart d'heure au bain-marie à 100°, ce soluté a gardé sa limpidité et n'a pas changé d'aspect ; après dix minutes d'autoclave à 120°, il a très légèrement jauni.

Il était intéressant de vérifier si, au cours de cette stérilisation à l'autoclave, il n'y avait pas eu décomposition de l'euquinine. Dans ce but, j'ai recherché l'alcool éthylique qui devrait vraisemblablement provenir de cette décomposition. Après avoir alcalinisé une partie du soluté par du carbonate de soude, j'ai ajouté quelques gouttes d'une solution d'iode dans de l'iodure de potassium et après avoir chauffé ce mélange, je n'ai observé aucune odeur d'iodoforme. J'ai ensuite agité à plusieurs reprises avec de l'éther et décanté ; ce dernier s'est trouvé coloré en jaune ; mais l'évaporation de cette liqueur iodée m'a donné uniquement le composé iodé, jaune foncé, décrit par Von Konek et facile à distinguer des tablettes cristallisées d'iodoforme. Ces faits confirment pleinement les expériences de Von Konek touchant la stabilité de l'euquinine.

A noter enfin qu'un titrage acidimétrique à la phtaléine opéré avant et après stérilisation sur 1 cc. du soluté, m'a donné sensiblement les mêmes résultats.

Il est à remarquer toutefois que, dans un pareil soluté, l'alcalinité du verre aura pour effet d'agir sur le sel, en libérant une petite quantité de base. Toutefois, celle-ci n'est pas précipitée de la solution ci-dessus par de faibles doses d'alcali, car en y ajoutant même 1 cc. de solution N/100 de potasse, le louche formé disparaît par agitation.

II — Quelques incompatibilités

Bien que je n'ai connaissance d'aucun document indiquant des formules magistrales d'association de l'euquinine à d'autres médicaments, on peut avoir dans la pratique à réaliser cette association. Certains praticiens d'ailleurs la conseillent ; c'est ainsi que le Dr Blackwood de Philadelphie (1), recommande l'euquinine comme tonique associée au fer et à l'arsenic et aux phosphates. D'autre part, l'application de l'euquinine a été faite à une foule de maladies pour lesquelles l'emploi d'autres médicaments s'impose. Ces considérations m'ont amené à rechercher les principales incompatibilités que ce médicament peut présenter.

I. EUQUININE ET ACIDES

Le caractère basique de l'euquinine, lui permettant de se combiner aux acides pour donner des sels stables, entraîne comme conséquence une incompatibilité d'association avec eux.

Toutefois, pour obtenir des solutions d'euquinine sans emploi d'alcool, on peut être obligé d'avoir recours à certains acides, tels que les acides lactique ou citrique. Il suit de là que l'euquinine pourra être administrée dissoute et ingérée sans trop de difficultés, si on la mélange à des sirops acides, tels les sirops tartrique, citrique, de limon ou d'orange, ou à des limonades lactique, citrique, etc. Les formules suivantes donnent des préparations limpides, facilement absorbables.

(1) Blackwood : *The Medical Summary* (1899, nos 6 et 7).

Euquinine ..... 3 *grammes*
Sirop de limon ..... 200 —
Eau distillée q. s. p. ..... 300 —

Euquinine ..... 3 *grammes*
Acide lactique ..... 5 —
Julep q. s. p. ..... 300 *ccs.*

Euquinine ..... 3 *à* 5 *grammes*
Limonade citrique ..... 300 *ccs.*

De même, l'addition d'un acide administré comme médicament en même temps que l'euquinine pourra servir à la dissolution de cette dernière, telle la formule suivante :

Acide phosphorique officinal ... 5 *grammes*
Euquinine ..... 3 —
Eau distillée ..... 300 —

Grâce à la quantité d'acide phosphorique, cette formule peut même supporter sans précipitation l'addition de phosphate de soude et être remplacée par la suivante :

Acide phosphorique officinal ... 5 *grammes*
Euquinine ..... 3 —
Phosphate de soude ..... 10 —
Eau distillée ou julep q. s. p. .... 300 *ccs.*

Pour obtenir avec cette dernière formule une solution claire, il suffit de dissoudre l'euquinine dans la moitié de l'eau distillée ou du julep à l'aide de l'acide, et d'ajouter ensuite progressivement le phosphate de soude dissous dans le restant du véhicule.

II. EUQUININE ET SELS ALCALINS

A l'état de simple mélange avec les sels alcalins, l'euquinine non dissoute ne subit aucune modification ; il en est de même de l'euquinine dissoute en milieu alcoolique ; mais, si la dissolution a lieu en milieu acide, les doubles décompositions sont fréquentes et il en résulte de nombreuses incompatibilités.

MM. Astruc et Cambe ont signalé en 1907 la formation d'iodhydrate d'euquinine au sein du mélange suivant :

Iodure de sodium	5	*grammes*
Euquinine	5	—
Sirop de tolu	100	—
Julep q. s. p.	300	—

formule dont il a déjà été question à propos de l'étude de l'iodhydrate d'euquinine.

J'ai étudié dans le même ordre d'idées les formules suivantes.

(*I*)

Phosphate de soude	5	*grammes*
Euquinine	2	—
Eau distillée ou julep	300	*ccs.*

(*II*)

Arséniate de soude	0,15	
Euquinine	2	
Eau distillée ou julep q. s. p. ...	300	*ccs.*

(1) Astruc et Cambe : *Bulletin de Pharmacie du Sud-Est* (Janvier 1907).

(III)

Euquinine	1 *gramme*
Benzoate d esoude	2 —
Julep q. s. p.	150 *ccs.*

(IV)

Euquinine	1 *gramme*
Salicylate de soude	5 —
Julep q. s. p.	150 *ccs.*

Dans toutes ces formules, si l'on se contente de dissoudre le sel alcalin dans le véhicule prescrit, et de laisser l'euquinine en suspension ou en émulsion dans le julep, rien de particulier à noter. On n'a pas l'inconvénient résultant de l'amertume de l'euquinine dissoute et la potion peut être aisément absorbée.

D'autre part, opérer la dissolution de l'euquinine en milieu alcoolique, nécessiterait une trop grande quantité d'alcool pour obtenir un mélange limpide, même après l'addition des autres substances ; d'ailleurs, le sens des formules serait changé.

Reste la dissolution en milieu acide. Dans toutes ces formules, j'ai opéré la dissolution de l'euquinine à l'aide de quelques gouttes d'acide lactique, dont l'addition ne présente pas d'inconvénients. J'ai observé alors les phénomènes suivants :

Dans les formules 1 et 2, l'addition progressive de la solution saline à la solution acide d'euquinine, donne un mélange limpide. Mais au bout de quelques jours, on observe le dépôt de petits points blancs sur les parois du vase. Cette substance est formée, non de phosphate ou d'arséniate d'eu-

quinine comme on pourrait le supposer, mais uniquement *d'euquinine*. En effet, sur ce dépôt recueilli et desséché, j'ai opéré la recherche des acides phosphorique et arsénique, laquelle a été négative, tandis que la détermination du point de fusion m'a donné 95° C., correspondant bien à celui de l'euquinine.

Dans la formule 3, en opérant de façon identique, j'ai observé un phénomène de même nature que celui qui résulte du mélange d'une solution d'iodure alcalin à de l'euquinine en solution lactique. Les premières gouttes de benzoate dissous, ajoutées à la solution d'euquinine, produisent un louche disparaissant par agitation ; toutefois, il est impossible d'ajouter la totalité de la solution de benzoate, sans précipiter à l'état de masse gommeuse un benzoate double d'euquinine et de sodium.

Je me suis donc contenté d'ajouter environ 0 gr. 20 de benzoate, de façon à avoir une solution claire ; mais, dès le lendemain, d'abondants cristaux de benzoate d'euquinine commençaient à se déposer sur les parois du vase.

Enfin, en opérant de la même façon avec la formule 4, j'ai obtenu à peine le mélange effectué, une abondante précipitation de salicylate d'euquinine amorphe.

Les carbonates et bi-carbonates alcalins, précipitant l'euquinine à l'état libre des solutions de ses sels, donnent lieu à incompatibilité, lorsqu'on les mélange à une solution acide de cette base. La prescription suivante est un exemple de cette incompatibilité :

Euquinine	1 *gramme*
Eau de Rabel	X *gouttes*
Carbonate d'ammoniaque	2 *grammes*
Sirop de fleurs d'oranger q. s. p. .	120 *ccs.*

J'ai dissous séparément l'euquinine dans une partie du sirop à l'aide de l'eau de Rabel, puis le carbonate d'ammoniaque à chaud dans le restant du véhicule. En mêlant les deux solutions avant refroidissement, l'euquinine se précipite en masse gélatineuse, dans le cas contraire à l'état floconneux. En chauffant le mélange après cette précipitation, j'ai observé le dégagement d'acide carbonique. Dans cette formule, la précipitation de l'euquinine paraît être le résultat de la neutralisation de l'acide sulfurique par le carbonate d'ammoniaque, cela en vertu de la réaction suivante :

$$CO^3(AzH^4)^2 + SO^4H^2 = SO^4(AzH^4)^2 + CO^2 + H^2O$$

Certains sels organiques ne paraissent donner lieu à aucun phénomène de décomposition, en présence de solutions acides d'euquinine. Les formules suivantes :

Cacodylate de soude	0,50
Euquinine	3 *grammes*
Eau distillée q. s. p.	300 *ccs.*

Citrate de soude	10 *grammes*
Euquinine	5 —
Eau distillée q. s. p.	300 *ccs.*

donnent des mélanges qui restent limpides si l'on dissout l'euquinine en milieu lactique et qu'on y ajoute ensuite progressivement le soluté salin. A noter toutefois que ces solutions jaunissent au bout de quelques jours ; ce phénomène est dû à l'action de la lumière ; il a lieu avec la plupart des sels d'euquinine dissous dans l'eau, ou abandonnés dans un cristallisoir à l'air libre ; on doit le rapprocher de celui que l'on observe lorsqu'on expose une solution aqueuse de sulfate de quinine officinal à la lumière solaire ; le jaunissement

est rapide et va jusqu'au brun, coloration qu'on a attribuée à la formation de *quinirétine* ; j'ai d'ailleurs observé un phénomène absolument identique avec le sulfate d'euquinine.

III. — Euquinine et sels métalliques

J'ai examiné quelques formules où des sels métalliques sont susceptibles d'être associés à l'euquinine et j'ai recherché quelles incompatibilités pouvaient en résulter .

Les formules examinées ont été les suivantes :

(I) .

Sulfate ferreux	2 *grammes*
Euquinine	3 —
Eau distillée	200 —

(pour injections astringentes).

(II)

Bi-chlorure de mercure	0,40
Euquinine	3 *grammes*
Eau distillée	200 —

(III)

Bi-chlorure de mercure	0,40
Chlorhydrate d'ammoniaque	0,20
Euquinine	3 *grammes*
Sirop de salsepareille	100 —
Eau distillée q. s. p.	200 *ccs.*

Pour réaliser à la lettre ces diverses formules, l'euquinine devra être mise simplement en suspension dans la solution saline. En préparant ainsi la prescription (1), le mélange se teinte de jaune et laisse bientôt déposer au fond du vase la totalité de l'euquinine, mêlée de petits points jaunes, qui ne sont autre chose que du sesquioxyde de fer. A noter qu'une solution de sulfate ferreux, s'altère par oxydation et dépose du sesquioxyde de fer, mais d'une façon bien moins rapide que dans le mélange indiqué ; il suit de là que la présence de l'euquinine a favorisé l'oxydation du sel ferreux.

Cette action de présence de l'euquinine non dissoute sur le sulfate ferreux, m'a amené à étudier l'action des solutions d'euquinine sur ce même sel :

1° J'ai ajouté à de l'euquinine en solution lactique une solution de sulfate ferreux à 1/10, récemment préparée, et je n'ai observé aucune trace d'altération ; bien mieux, la fluorescence persiste, si la quantité de sel ferreux ajouté n'est pas trop considérable.

2° Ce même sulfate ferreux ajouté à une solution alcoolique d'euquinine, développe une coloration vert bleuâtre. Voici comment il convient d'opérer : A 1 cc. de solution alcoolique à 1/50, ajouter 1 ou 2 gouttes de sulfate ferreux à 1/10. Après agitation du mélange, il se développe une coloration vert bleuâtre ; si l'on continue à ajouter du sel ferreux, de l'euquinine est précipitée, non par ce dernier, mais par abaissement du titre alcoolique et la coloration persiste ; coloration et précipité disparaissent par addition de 1 goutte d'acide sulfurique, la coloration bleu verdâtre faisant place à une teinte jaunâtre. L'euquinine a, dans ce cas, agi vraisemblablement comme les alcalis ou l'ammoniaque, en donnant un protoxyde de fer qui, blanc au moment de sa formation, verdit rapidement au contact de l'air. Cette réaction est donc

le fait du caractère basique de l'euquinine, et voilà pourquoi on ne saurait l'obtenir avec une solution acide d'euquinine ou avec les sels de cette base.

Avec les formules 2 et 3 mentionnées ci-dessus, si l'on se contente de laisser l'euquinine en suspension dans le véhicule, aucun phénomène d'incompatibilité n'est à signaler. Il n'en est plus de même avec l'euquinine dissoute :

Le bi-chlorure de mercure précipite l'euquinine comme la plupart des alcaloïdes, à l'état de composé mercuriel. Même en milieu exclusivement alcoolique, ce sel donne avec l'euquinine un louche bientôt suivi de précipité.

La formule n° 3 montre combien il peut être dangereux d'associer des composés mercuriels à de l'euquinine dissoute en milieu acide.

Chaque cuillerée à soupe de cette potion contient 0,01 environ de bi-chlorure de mercure ; supposons que le malade en prenne 4 à 5 par jour, c'est déjà une dose maxima, et il sera de toute nécessité que la solution, si solution il y a, ou le mélange dans le cas contraire, soit absorbé en prises contenant toujours la même quantité de substance.

Supposons enfin que le médecin, dans le but d'obtenir une solution limpide, ajoute de l'acide chlorhydrique, x gouttes, par exemple, à sa prescription.

Le pharmacien qui remplira une telle prescription devra vraisemblablement dissoudre l'euquinine dans une partie de l'eau distillée à l'aide de l'acide, le bi-chlorure de mercure et chlorhydrate d'ammoniaque, dans le restant de l'eau distillée et ajouter cette dernière solution au sirop. Jusqu'ici, rien de particulier à noter. Mais, lorsqu'on ajoutera la solution d'euquinine à la solution saline, l'acide chlorhydrique se trouvant neutralisé par le sel ammoniacal, une partie de l'euquinine est précipitée à l'état libre, tandis qu'une autre partie l'est à l'état de chloro-mercurate. La masse ainsi précipitée

étant difficilement divisible au sein du liquide, on comprend le danger pouvant résulter de l'absorption d'un pareil mélange.

Une incompatibilité de même ordre serait à signaler si, dans cette prescription, on remplaçait le *bichlorure* de mercure par d'autres composés mercuriels précipitant l'euquinine, telle la solution de Donovan.

IV. — **Euquinine et corps oxydants**

L'euquinine ne réduit pas l'acide iodique, mais joue le rôle de corps réducteur en présence de permanganate de potasse qu'elle ramène à l'état de bioxyde de manganèse. C'est ce que j'ai observé dans l'examen de la prescription suivante :

Euquinine	2 *grammes*
Permanganate de potasse	0,10 *ccs.*
Eau distillée	500 *ccs.*
Eau de Rabel	XV *gouttes*

En dissolvant séparément le permanganate dans une partie de l'eau distillée, et l'euquinine dans le restant à l'aide de l'eau de Rabel, puis ajoutant la solution d'euquinine à cette dernière, on obtient à la fois décoloration du mélange, (la teinte violette faisant place à une teinte brune), et précipitation du bioxyde de manganèse.

Si l'on abandonne le mélange au repos, la décoloration devient presque complète par suite de la formation de sulfate de manganèse.

V. — Action de l'iode sur l'euquinine

L'iode précipite l'euquinine de ses solutions alcooliques ou acides, à l'état de composé iodé rouge brun, dont il a déjà été question ; ce composé est à rapprocher de celui obtenu dans les mêmes conditions avec la quinine ou ses sels. La prescription suivante présente un exemple de cette incompatibilité.

Euquinine	1 *gramme*
Eau de Rabel.....	3 *gouttes*
Iode	0,25
Iodure de potassium	0,50
Eau distillée	50 *grammes*
Sirop d'écorces q. s. p.	150 *ccs.*

J'ai rempli cette prescription en dissolvant l'euquinine dans une partie de l'eau distillée, à l'aide de l'eau de Rabel, puis j'ai ajouté le sirop d'écorces. D'autre part, j'ai dissous l'iode dans le restant de l'eau distillée à l'aide de l'iodure ; en ajoutant cette dernière solution au premier mélange, j'ai obtenu un volumineux précipité brun chocolat.

Une incompatibilité de même ordre se retrouve, lorsqu'à des solutions d'euquinine, on ajoute des substances pouvant, par leurs réactions réciproques, fournir de l'iode libre. Exemple la formule suivante :

Euquinine	2 *grammes*
Sol. offic. de perchlorure de fer .	5. —
Iodure de potassium	5 —
Eau distillée	150 —
Sirop d'écorses q. s. p.	300 *ccs.*

L'euquinine dissoute dans une partie de l'eau distillee à l'aide du perchlorure de fer donne un liquide clair, qui ne se trouble pas lorsqu'on le mélange au sirop, mais qui précipite en rouge brun, par l'addition de l'iodure dissous dans le restant du liquide.

L'iodure de potassium, en présence de perchlorure de fer, donne du chlorure de potassium, du protochlorure de fer et de l'iode libre, lequel précipite l'euquinine.

$$Fe^2Cl^6 + 2\,KI = 2\,FeCl^2 + 2\,KCl + I^2$$

La précipitation de l'euquinine par l'iode libre paraît constituer la réaction principale, mais il est vraisemblable qu'il s'y en ajoute d'autres, résultant :

1° de la décomposition du perchlorure, lequel maintenait l'euquinine dissoute ;

2° de l'action de l'iodure et du chlorure de potassium sur l'euquinine dissoute.

Dans cette même formule, si on remplaçait l'iodure de potassium par une égale quantité d'acide phosphorique officinal, on observerait encore un phénomène moins apparent d'incompatibilité. En effet, lorsqu'on ajoute à la solution d'euquinine dans le perchlorure, l'acide phosphorique dissous dans le restant du liquide, le mélange se décolore sans donner de précipité. Cela tient à ce que l'acide phosphorique décomposant le perchlorure de fer, donne un phosphate de fer blanc, soluble en milieu acide. D'autre part, l'acidité est assez grande pour maintenir l'euquinine en solution. En somme, relativement à l'euquinine, un pareil mélange ne présenterait pas d'incompatibilité.

VI. — Euquinine et médicaments tanniques

1° — Le *tanin* précipite l'euquinine et ses sels de leurs dissolutions, quel que soit le dissolvant employé. Toutefois, le précipité obtenu se dissout dans un excès d'acide, même organique, lactique ou acétique, par exemple. Mais, en raison de la grande quantité d'acide à employer pour éviter la précipitation, on doit dans la pratique, éviter de dissoudre l'euquinine, lorsqu'elle se trouve associée au tanin. Telle la formule suivante :

Euquinine	1 *gramme*
Tanin	2 —
Eau de roses	150 *ccs.*

2° — *Les extraits fortement tanniques*, tels que ceux de rathania et de cachou, exercent sur l'euquinine dissoute, une action analogue à celle du tanin.

3° — Le sirop *iodo-tannique* donne avec les solutions d'euquinine un précipité complexe, résultant vraisemblablement de l'action du tanin et de l'action de l'iode sur l'euquinine.

4° — Enfin, tous les *extraits pharmaceutiques tanniques* donnent avec l'euquinine dissoute des précipités, dont le volume est proportionnel à la teneur de l'extrait en tanin. j'ai pris comme exemple la prescription suivante :

Euquinine	3 *grammes*
Extrait aqueux de quinquina	5 —
Julep q. s. p.	300 *ccs.*

Si, dans cette formule, on veut opérer la dissolution de l'euquinine, sans que l'addition ultérieure du julep entraîne une précipitation, il faut employer une quantité d'alcool à 90°, supérieure à 1/10 du véhicule. Ce serait modifier la formule, et d'ailleurs sans résultat, car l'addition d'extrait de quinquina entraîne en moins d'une heure un volumineux précipité.

D'autre part, en opérant la dissolution de l'euquinine en milieu acide, puis ajoutant la solution d'extrait de quinquina dans le restant du véhicule, on obtient un louche, suivi d'un précipité lent à se former.

En résumé, l'action du tanin et des médicaments tanniques sur l'euquinine, se traduit par la formation de précipités dus au caractère alcaloïdique de l'euquinine. Les acides peuvent retarder cette précipitation, mais ne sauraient l'empêcher, à moins qu'ils ne se trouvent en très grand excès.

TROISIÈME PARTIE

ÉTUDE SOMMAIRE DE L'EUQUININE

dans ses rapports avec la Quinine

Il résulte de l'étude sommaire que j'ai faite de l'euquinine et de ses principaux sels, que ce composé présente avec la quinine, à côté d'analogies étroites, quelques différences essentielles qui le caractérisent.

Pour compléter cette étude, j'ai cru devoir noter brièvement dans ce chapitre :

1° Les caractères communs aux deux bases ;

2° Les caractères distinctifs de l'euquinine.

I. — Caractères communs

1° Comme la quinine, l'euquinine possède un *caractère basique* nettement marqué ; caractère qui se manifeste à première vue par son action sur quelques réactifs colorés, (tournesol, hélianthine), mais qui réside essentiellement dans son pouvoir de donner, avec la plupart des acides, des sels stables et cristallisables.

2° Le mode de formation des sels des deux bases présente aussi des analogies étroites : Dans l'action des acides sur la quinine et sur l'euquinine, les sels ne prennent naissance qu'à une température relativement basse et sous l'action d'acides dilués ; les acides concentrés exercent sur les deux bases une action destructive qui, avec l'euquinine, paraîtrait même plus facile. Ainsi s'expliquent quelques insuccès que j'ai signalés pour la préparation de certains sels.

3° Enfin, une foule de caractères particuliers, rapprochent étroitement l'euquinine de la quinine. En effet, si l'on excepte la réaction de l'hérapathite, les caractères spécifiques de la quinine se retrouvent dans son éther éthylcarbonique. Parmi ces réactions communes aux deux bases, les principales à noter sont les suivantes :

a) Les deux bases possèdent le *caractère alcaloïdique* et précipitent par les réactifs généraux de ce groupe de corps.

a) Leurs solutions aqueuses, en présence de beaucoup d'acides oxygénés sont douées d'une fluorescence bleue intense, laquelle est détruite par certains composés : (hydracides, analgésine, acétanilide, phénocolle).

c) Leurs solutions sulfuriques donnent, par l'eau de chlore et l'ammoniaque, une coloration verte (réaction dite de la *thalléiochine*).

d) Les alcalis, les carbonates et bi-carbonates alcalins précipitent les deux bases à l'état libre des solutions de leurs sels.

e) Les iodures et benzoates alcalins précipitent les deux bases des solutions de leurs sels combinés avec le réactif précipitant, sous forme de sels doubles.

f) La lumière solaire jaunit les solutions aqueuses des sulfates de quinine et d'euquinine ; si l'action se continue

plusieurs jours, elle aboutit à la formation d'un précipité floconneux (formation de *quinirétine*).

Théoriquement, ces analogies pouvaient être prévues ; en somme, dans la molécule quinique, le fait de l'éthérification n'a annihilé que *la fonction alcoolique ;* aussi, était-il logique de penser que les réactions générales de la quinine devaient se retrouver dans son éther, sauf celle due à la fonction détruite, c'est-à-dire la réaction de l'hérapatite.

II. — Quelques caractères différentiels

A côté des caractères nombreux qui la rapprochent de la quinine, l'euquinine possède néanmoins d'importants caractères spécifiques qu'il importe de noter et qui constituent sa physionomie spéciale.

1° Au point de vue des réactions alcalimétriques et des résultats qu'on peut en tirer, j'ai tenu à établir une comparaison entre les deux bases, comme je le ferai du reste plus loin à ce même point de vue entre leurs sels.

Dans ses travaux sur l'alcalimétrie des alcaloïdes, M. Astruc (1) a mis en lumière les réactions alcalimétriques des principaux d'entre eux, et appelé l'attention sur cette importante question. Pour ce qui concerne la quinine, ses résultats en opérant en solution aqueuse, ont été les suivants :

1° A l'*hélianthine*, 1 mol. 97 d'acide HCl neutralise 1 mol. de quinine.

(1) Astruc : *Thèse de doctorat en pharmacie* (1901).

2° A l'*acide rosolique*, 0 mol. 99 d'acide HCl neutralise 1 mol. de quinine.

3° A la *phtaléine*, la quinine est neutre.

J'ai essayé avec l'euquinine les mêmes réactions, en me servant toutefois comme indicateur de tournesol, aux lieu et place d'acide rosolique ; le tournesol étant d'un emploi plus facile en milieu aqueux, et possédant, comme réactif intermédiaire, une valeur identique à l'acide rosolique. Mes résultats ont été les suivants :

1° A l'*hélianthine A* :

J'ai opéré le titrage avec une liqueur N/10 de HCl.

Première expérience. — Prise d'essai : 0,339.

Quantité de liqueur HCl N/10 employée pour la neutralisation : 9 ccs. 2, soit 1 molécule 07 de HCl pour neutraliser 1 molécule d'euquinine.

Deuxième expérience. — Prise d'essai : 0,662.

Quantité de liqueur HCl N/10 employée pour la neutralisation : 16 ccs. 8, soit 1 molécule 004 de HCl pour neutraliser 1 molécule d'euquinine.

Troisième expérience. — Prise d'essai : 0,452.

Quantité de liqueur HCl N/10 employée pour la neutralisation : 12 ccs., soit 1 molécule 05 de HCl pour neutraliser 1 molécule d'euquinine.

Ainsi, à l'hélianthine, les réactions alcalimétriques de l'euquinine sont très nettes et l'on peut conclure :

1 molécule d'euquinine est neutralisée en présence d'hélianthine A, par environ 1 molécule d'acide chlorhydrique (plus exactement, en tenant compte des chiffres ci-dessus, par 1 molécule 05).

2° Au *tournesol* :

La très faible basicité de l'euquinine ne permet pas, en présence de ce réactif, de titrage alcalimétrique.

3° A la *phtaléine*, l'euquinine est neutre.

On voit donc que, tandis qu'avec la *quinine* deux basicités sont décelées par les réactifs colorés : l'une à l'hélianthine A, l'autre à l'acide rosolique, on ne peut déceler dans les mêmes conditions qu'une basicité de l'euquinine et cela en présence d'hélianthine A.

Ces faits mènent à conclure que la basicité de la quinine détruite par éthérification, est bien celle due à l'azote pipéridique.

En effet, l'euquinine se comporte, en présence des mêmes réactifs colorants, d'une façon identique à la quinoléine. Pour cette dernière base, en opérant en solution aqueuse, M. Astruc (1) a obtenu les résultats suivants :

1° *Neutre* à la phtaléine.

2° *Neutre* à l'acide rosolique.

3° *Basique* à l'hélianthine, où 0 mol. 97 d'acide chlorhydrique neutralise 1 molécule de quinoléine.

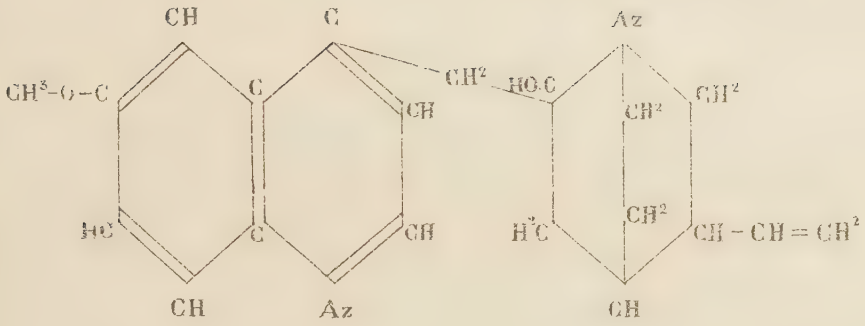
Résultats comparables à ceux que j'ai obtenus avec l'euquinine.

Il y a donc lieu de supposer que l'introduction d''un radical acide dans la deuxième partie de la molécule quinique en détruisant l'équilibre primitif, a annihilé la basicité de l'azote voisin lié au carbone alcoolique.

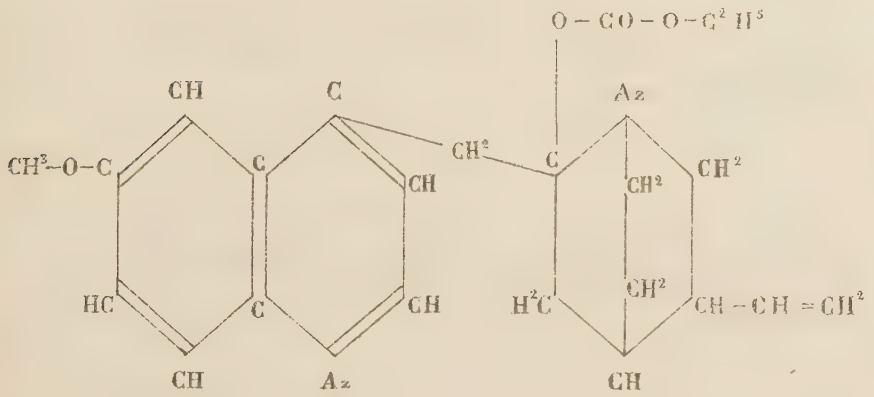
La formule suivante attribuée par Arnaud et Grimaux (2) à la quinine, rend bien compte de ces phénomènes :

(1) Astruc : *Alcalimétrie des alcaloïdes* (Thèse doct. en pharm.) (1901, p. 29).

(2) Arnaud et Grimaux : *Bulletin de la Société Chimique* (3e S., tome V, p. 722).
Bulletin de la Société Chimique (3e S., tome V, page 304).



aussi, est-il logique d'adopter pour l'euquinine la formule parallèle suivante :



2° Ces caractères alcalimétriques des deux bases se trouvent vérifiés par l'étude comparative de leurs sels.

Avec la quinine, on obtient au moins 2 séries de sels :

a) des sels *neutres*, de formule :

$$2\ RH\ (C^{20}H^{24}Az^{2}O^{2})$$

b) des sels *basiques* de formule :

$$RH\ (C^{20}H^{24}Az^2O^2)$$

Avec l'euquinine, au contraire, je n'ai obtenu qu'une seule série de sels, des sels *neutres chimiquement* de formule :

$$RH\ (CO \lessdot \begin{matrix} O - C^2H^5 \\ O - C^{20}H^{23}Az^2O \end{matrix})$$

mais *acides à certains réactifs colorés*, en particulier à la phtaléine.

Ici encore, les réactions acidimétriques sont de la plus grande importance pour compléter le groupement de ces différents sels. Je me suis servi comme réactifs indicateurs, de phtaléine et de tournesol, et j'ai opéré le titrage en liqueur alcaline N/100.

En présence de ces deux réactifs, la distinction des deux groupes de sels quiniques est très nettement établie.

1° *Qualitativement* : Les sels *basiques* sont neutres au tournesol, mais acides à la phtaléine, tandis que les sels *neutres* sont acides à la fois à ces deux réactifs.

2° *Quantitativement* :

a) En présence de phtaléine, le dédoublement intégral des sels basiques par les alcalis est nettement indiqué, c'est-à-dire que 1 molécule de potasse neutralise 1 molécule de sel d'acide monobasique RH.

$$RH\ (C^{20}H^{24}Az^2O^2 + KOH = RK + H^2O + C^{20}H^{24}Az^2O^2$$

b) Pour ce qui est des sels neutres :

En présence de tournesol, 1 molécule de potasse neutra-

lise 1 molécule de sel d'acide monobasique, pour aboutir au sel basique neutre au tournesol [*] :

$$2\,RH\,C^{20}H^{24}Az^2O^2) + KOH = RK + H^2O + \underset{\text{neutre.}}{RH\,(C^{20}H^{24}Az^2O^2)}$$

En présence de phtaléine, le dédoublement est intégral, c'est-à-dire que 2 molécules de potasse neutralisent 1 molécule de sel d'acide monobasique.

$$2\,RH\,(C^{20}H^{24}Az^2O^2) + 2\,KOH = 2\,RK + 2\,H^2O + (C^{20}H^{24}Az^2O^2)$$

Ainsi, avec les sels neutres, les 2 phases du dédoublement par les alcalis sont nettement indiquées par les 2 réactifs, tournesol et phtaléine.

Les mêmes réactions acidimétriques, effectuées avec les sels d'euquinine en présence des mêmes réactifs, m'ont conduit aux conclusions suivantes :

1° Au *tournesol*, les sels d'euquinine que j'ai obtenus sont pour la plupart sensiblement neutres ou très faiblement acides. Les *sulfate*, *phosphate*, *arséniate* et *oxalate*, bien qu'acides à ce réactif, réagissent cependant d'une façon bien moins intense que les sels neutres correspondants de la quinine. D'autre part, les réactions acidimétriques effectuées avec ces sels en présence de tournesol, n'aboutissent pas au titrage quantitatif du composé mis en œuvre. Cela s'explique en partie, pour les phosphate et arséniate, par les réactions peu précises des acides phosphorique et arsénique en présence de tournesol, 1 molécule d'alcali neutralisant, en présence de ce réactif, *environ* 1 molécule $\frac{1}{2}$ d'acide.

2° A la *phtaléine*, tous les sels d'euquinine sont acides. Pratiquement, les réactions acidimétriques permettent, en présence de ce réactif, le titrage direct de l'acide du sel.

1 molécule de potasse neutralisant 1 molécule de sel d'acide monobasique :

$$RH\left(CO<\begin{matrix}O-C^{2}H^{5}\\O-C^{20}H^{23}Az^{2}O\end{matrix}\right)+KOH=RK+H^{2}O+$$

$$CO<\begin{matrix}O-C^{2}H^{5}\\O-C^{20}H^{23}Az^{2}O\end{matrix}$$

Ainsi, bien que la plupart analogues par leur formule aux sels basiques de la quinine, les sels de l'euquinine diffèrent néanmoins de ces derniers par leurs réactions diverses en présence de tournesol.

On ne peut donc identifier ces sels à aucun des deux groupes de sels quiniques ; ils gardent, on pourrait dire entre ces deux classes, une place intermédiaire.

Pour compléter et résumer cette étude comparative, j'ai groupé en tableaux les caractères principaux des sels quiniques et euquiniques ; caractères concernant le mode de cristallisation, la solubilité dans l'eau, la teneur % en alcaloïde, et les réactions acidimétriques.

Je crois devoir ajouter qu'il pourrait y avoir avantage à introduire en thérapeutique quelques-uns des sels de l'euquinine que j'ai préparés, car la teneur en quinine des sels de l'euquinine, est bien supérieure à celle des sels neutres de la quinine, et pas considérablement inférieure à celle des sels basiques correspondants.

SELS	MODE DE CRISTALLISATION	A 15° un gramme se dissout dans eau	QUANTITÉ de quinine dans 1 gr. de sel	RÉACTION au TOURNESOL	RÉACTION à la phtaléine
I. — *SELS BASIQUES (anciens neutres)*					
	RH ($C^{20}H^{24}Az^2O^2$)				
Chlorhydrate	Aiguilles prismatiques + 2 H^2O	25	0,836	Neutre	ACIDE : En présence de ce réactif : 1 mol KOH neutralise 1 de sel d'acide monobasique.
Bromhydrate	— — + 1 H^2O	44.5	0,766	(id.)	
Iodhydrate	— — anhydres	peu soluble		(id.)	
Sulfate	— — + 8-7 H^2O	570	0,728	(id.)	
Azotate	Prismes + H^2O	très soluble		(id.)	
Phosphate	Aiguilles prismatiques + 8 H^2O			(id.)	
Arséniate				(id.)	
Acétate				(id.)	
Benzoate	Aiguilles anhydres			(id.)	
Salicylate	Aiguilles prism. + 1/2 H^2O	880	0,688	(id.)	
Oxalate				(id.)	
II. — *SELS NEUTRES (anciens acides)*					
	2 RH ($C^{20}H^{24}Az^2O^2$)				
Chlorhydrate	Aiguilles prismat. + 2 1/2 H^2O	0,67	0,733	ACIDE : 1 mol. KOH neutralise 1 mol. de sel d'acide monobasique.	ACIDE : 2 mol. KOH neutralisent 1 mol. de sel d'acide monobasique.
Bromhydrate	Prismes + 3 H^2O	6,55	0,600		
Iodhydrate	Lames jaunes anhydres				
Sulfate	Prismes orthorh. + 7 H^2O	10,9	0,591		
Azotate					
Phosphate					
Arséniate					
Acétate					
Benzoate					
Salicylate					
Oxalate					

B. — Sels d'euquinine

$$RH\,(CO{<}\begin{matrix}O-C^2H^5\\O-C^{20}H^{23}Az^2O\end{matrix}$$

SELS	MODE DE CRISTALLISATION	A 15° un gramme se dissout dans eau	QUANTITÉ de quinine dans 1 gr. de sel	RÉACTION au TOURNESOL	RÉACTION à la phtaléine
Chlorhydrate	Prismes anhydres	47	0,749	Très faible acide	ACIDE : 1 molécule KOH, neutralise 1 molécule de sel d'acide monobasique.
Bromhydrate	Prismes anhydres	125	0,678	id.	
Iodhydrate	Prismes anhydres	460	0,642	id.	
Sulfate	Aiguilles prismatiques + 7 H^2O	77	0,637	Acide	
Azotate	Prismes anhydres	170	0,705	Très faible acide	
Phosphate	Aiguilles prismatiques + 2 H^2O	13	0,611	Acide	
Arseniate	id. + 2 H^2O	16	0,564	Acide	
Benzoate	Prismes ou tablettes prism. anhydres	160	0,627	Très faible acide	
Salicylate	Paillettes anhydres	400	0,606	Sensible neutre	
Oxalate	Aiguilles prismatiques anhydres	180	0,734	Acide	

CONCLUSIONS

Les idées générales ressortant de ce travail sont les suivantes :

I. — L'euquinine donne avec les acides, des sels de formule générale :

$$RH\left(CO<\begin{matrix}O-C^2H^5\\O-C^{20}H^{23}Az^2O\end{matrix}\right)$$

Voici la liste de ceux que j'ai préparés, bien que certains d'entre eux avaient déjà été obtenus antérieurement :

a) Avec les acides minéraux :

Chlorhydrate : $HCl\left(CO<\begin{matrix}O-C^2H^5\\O-C^{20}H^{23}Az^2O\end{matrix}\right)$

Bromhydrate : $HBr\left(CO<\begin{matrix}O-C^2H^5\\O-C^{20}H^{23}Az^2O\end{matrix}\right)$

Iodhydrate : $HI\left(CO<\begin{matrix}O-C^2H^5\\O-C^{20}H^{23}Az^2O\end{matrix}\right)$

Sulfate : $SO^4H^2\left(CO<\begin{matrix}O-C^2H^5\\O-C^{20}H^{23}Az^2O\end{matrix}\right)^2+7H^2O$

Azotate : $AzO^3H\left(CO<\begin{matrix}O-C^2H^5\\O-C^{20}H^{23}Az^2O\end{matrix}\right)$

Phosphate : $PO^4H^3\left(CO<\begin{matrix}O-C^2H^5\\O-C^{20}H^{23}Az^2O\end{matrix}\right)+2H^2O$

Arseniate : $AsO^4H^3\left(CO<\begin{matrix}O-C^2H^5\\O-C^{20}H^{23}Az^2O\end{matrix}\right)+2H^2O$

b) Avec les acides organiques :

Benzoate : $C^6H^5 - COOH\ (CO < \begin{matrix} O - C^2H^5 \\ O - C^{20}H^{23}Az^2O \end{matrix})$

Salicylate : $OH - C^6H^4 - COOH\ (CO < \begin{matrix} O - C^2H^5 \\ O - C^{20}H^{23}Az^2O \end{matrix})$

Ozalate: $(COOH)^2\ (CO < \begin{matrix} O - C^2H^5 \\ O - C^{20}H^{23}Az^2O \end{matrix})^2$

Dans tous ces sels, les réactions acidimétriques, en présence de phtaléine, permettent le dosage de l'acide du sel par un simple titrage volumétrique ; 1 molécule de potasse neutralise, en présence de ce réactif, 1 molécule de sel à acide monobasique :

$$RH\ (CO < \begin{matrix} O - C^2H^5 \\ O - C^{20}H^{23}Az^2O \end{matrix}) + KOH = (K + H^2O - CO < \begin{matrix} O - C^2H^5 \\ OC^{20}H^{23}Az^2O \end{matrix}$$

Au tournesol, les réactions acidimétriques des sels acides à ce réactif colorant, ne permettent pas le titrage du composé mis en œuvre.

II. — Au point de vue de sa pharmacologie, l'euquinine est à rapprocher du sulfate de quinine officinal. Elle est susceptible de revêtir les mêmes formes pharmaceutiques, et possède des incompatibilités analogues.

La teneur en quinine de ces sels, légitimerait l'essai de quelques-uns d'entre eux en thérapeutique.

III. — Enfin, malgré ses nombreux points de contact avec la quinine, l'euquinine garde néanmoins une physionomie propre, due surtout :

1° A son caractère *d'alcali monobasique*, décelé par son action sur certains réactifs colorés, alors que la quinine, en présence de ces mêmes réactifs, laisse voir une double basicité.

Il ressort, en effet, de travaux antérieurs, qu'on peut

déceler dans la quinine deux basicités : l'une à l'acide rosolique, l'autre à l'hélianthine. Avec l'euquinine au contraire seule, l'hélianthine décèle une basicité comparable à celle de la quinoléine. On peut donc logiquement conclure, que la basicité de la quinine, détruite par éthérification, est probablement celle de l'azote pipéridique, le noyau quinoléique ayant conservé toute sa valeur.

2° Aux caractères spécifiques des sels euquiniques, qu'on ne saurait identifier à aucun groupe des sels quiniques.

En effet, bien que la formule de la plupart d'entre eux les rapproche des sels basiques de la quinine, les phosphate et arséniate seraient au contraire, à ce point de vue, à rapprocher des sels neutres.

D'autre part, malgré des réactions à la phtaléine, analogues à celles des sels basiques de la quinine, certains sels de l'euquinine sont acides au tournesol, alors que tous les sels quiniques sont neutres à ce réactif.

Ainsi, soit pour l'étude de l'euquinine elle-même, soit pour celle de ses sels, les réactions alcalimétriques effectuées en présence de certains réactifs colorants usuels, présentent le plus grand intérêt.

VU BON A IMPRIMER
Montpellier, le 27 Juin 1910.
Le Président de la Thèse,
J. JADIN

VU ET APPROUVÉ
Montpellier, le 27 Juin 1910.
Le Directeur de l'Ecole,
E. MASSOL

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Montpellier, le 28 Juin 1910
Le Recteur,
Ant. BENOIST.

BIBLIOGRAPHIE

Arnaud et Grimaux *Bulletin de la Société Chimique* (3e série, T. V, page 722).

— *Bulletin de la Société Chimique* (3e série, T. V, page 304).

A. Astruc *Alcalimétrie des alcaloïdes* (Thèse de doctorat en pharmacie, page 29).

A. Astruc et **J. Cambe** *Bulletin de Pharmacie du Sud-Est* (Janvier 1907).

— *Répertoire général de Pharmacie* (1907, n° 2).

— *Bulletin de la Société Chimique* (1908, T. I, page 192).

G. Bardet *Bulletin général de Thérapeutique* (1900, n° 23).

Blackwood *The Medical Summary* (1899, nos 6 et 7).

P. Cesaris *Bolletino Chimico Farmaceutico* (Janvier 1904).

R. Conradi *Bolletino Chimico Farmaceutico* (1905, n° 14).

P. Von Konek *Chemiker Zeitung* (1898, n° 36).

— *Gyogyszerèszy Közlöny* (Buda-Pest (1898, n° 18).

Lacroix *Bulletin de la Société de Thérapeutique* (1905, page 38).

R. Von Noorden *Centralblatt für innere Medizin* (1896, n° 48).

— *Chemisches Zentralblatt* (1897, Tome I, page 1140).

A. Tagliavini *Bolletino Chimico Farmaceutico* (1909, n° 1).

Zimmer & C° *Euchinin* (1900).